

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicología Básica II
(Procesos Cognitivos)



TESIS DOCTORAL

Neurofeedback como tratamiento para el trastorno por déficit de atención (TDA)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elimelech Duarte Hernández

Directores

Javier González Marqués
Jesús M. Alvarado Izquierdo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGIA

Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos)
Programa de Doctorado en Neurociencia



NEUROFEEDBACK COMO TRATAMIENTO PARA EL
TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCION (TDA)

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
Elimelech Duarte Hernández

Directores:

Dr. Javier González Marqués - Dr. Jesús M. Alvarado

Madrid 2015

AGRADECIMIENTOS

Ante todo quiero expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis doctoral, el Dr. Javier González Marqués y el Dr. Jesús A. Alvarado por sus aportaciones conceptuales y metodológicas durante todo el proceso de este trabajo.

De igual manera quiero agradecer a la Junta Directiva y a todo el equipo humano de la Asociación de Padres de Niños con Déficit de atención de Madrid por facilitar la muestra para realizar este estudio y por su valiosa colaboración durante toda la fase de aplicación del entrenamiento. Especial agradecimiento a Doña Teresa Moras presidenta de la Asociación y a Don Juan José Díez de la Lastra por su permanente apoyo proporcionando ayuda logística e instalaciones adicionales para la realización de esta investigación.

Quiero expresar también mi agradecimiento a todos los niños participantes de este estudio y a sus padres por su apoyo y consentimiento para hacer parte del mismo. Sin ellos este trabajo no habría sido posible.

Deseo manifestar un especial agradecimiento a toda mi familia y en especial a Adriana mi mujer por su paciencia y apoyo incondicional durante todo el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

*A Adriana, Carlos, Damián y Vera
Porque sois una fuente de inspiración y fortaleza para mi ser*

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
PRIMERA PARTE:.....	19
MARCO TEORICO	19
1. NEUROFEEDBACK.....	21
1.1. DEFINICIÓN.....	21
1.2. QUÉ MIDE EL EEG?	21
1.3. CONVERSIÓN DE LA SEÑAL ELECTROENCEFALOGRÁFICA MEDIANTE NEUROFEEDBACK	24
1.4. HISTORIA DEL NEUROFEEDBACK	25
1.5. APLICACIONES DEL NEUROFEEDBACK.....	27
1.5.1. AUTISMO Y SÍNDROME DE ASPERGER.	28
1.5.2. EPILEPSIA.	28
1.5.3. ADICCIONES.	28
1.5.4. DEPRESIÓN.	28
1.5.5. SUJETOS NORMALES.	29
1.5.6. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN.....	30
2. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)	31
2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	31
2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TDAH	33
2.2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES (CIE).	34
2.2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS POR LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE PSIQUIATRÍA (APA): MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES (DSM IV).	35
2.3. ETIOLOGÍA DEL TDAH.....	39
2.3.1. FACTORES ESTRUCTURALES Y NEURO-ANATÓMICOS.....	39

2.3.2. FACTORES GENÉTICOS.....	40
2.3.2.1. ESTUDIOS CON FAMILIAS.....	40
2.3.2.2. ESTUDIOS CON GEMELOS.	40
2.3.2.3. GENÉTICA MOLECULAR.	42
2.3.3. INTERACCIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES Y GENÉTICOS.	42
2.3.4. ASPECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS.	46
2.3.4.1. ANORMALIDADES ELECTROFISIOLÓGICAS OBSERVADAS EN CASOS DE TDAH.	46
2.3.4.2. EDAD Y FRECUENCIAS EEG.	50
2.3.4.3. DIFERENCIAS EEG ENTRE SEXOS.	50
2.3.4.4. EFECTOS DE LOS PSICOESTIMULANTES EN EL PATRÓN EEG DE NIÑOS CON TDHA.	51
2.4. TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN EL TDAH.	55
2.4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	55
2.4.2. INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL.	56
2.4.2.1. TERAPIA CONDUCTUAL.	58
2.4.2.2. TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL.	58
2.4.2.3. TRATAMIENTO PSICOPEDAGÓGICO.....	59
2.4.3. TRATAMIENTO MULTIMODAL.	60
3. EL NEUROFEEDBACK EN EL TDAH.....	63
3.1. ESTUDIOS CONTROLADOS.....	63
3.2. PROCEDIMIENTO DE INTERVENCIÓN CON NEUROFEEDBACK.....	68
3.2.1. IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DEL PACIENTE Y DE LA VIABILIDAD DE LA INTERVENCIÓN.	69
3.2.2. DEFINICIÓN DEL PROTOCOLO A UTILIZAR.	70
3.2.3. DEFINICIÓN DE LA REGIÓN O REGIONES CORTICALES.	70
3.2.4. CONDICIONES AMBIENTALES.	72
3.2.5. COMPROBACIÓN DEL EQUIPO Y MATERIALES.	72
3.2.6. COLOCACIÓN DE ELECTRODOS Y MONTAJE EEG.....	73
3.2.7. FIJACIÓN DE LOS FILTROS DE PASO.	74
3.2.8. CONFIGURACIÓN DEL PROTOCOLO.	75
3.2.9. PRESENTACIÓN DE LA TAREA AL SUJETO.	76

3.2.10. MONITORIZACIÓN DEL SISTEMA.	77
3.2.11. MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE.	77
SEGUNDA PARTE:.....	79
ESTUDIO EMPIRICO.....	79
4. MÉTODO.....	81
4.1. OBJETIVOS.....	81
4.2. PARTICIPANTES.....	81
4.3. MATERIALES Y PROCEDIMIENTO.....	82
4.3.1. BASC. SISTEMA DE EVALUACIÓN DE LA CONDUCTA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	82
4.3.2. TEST DE EJECUCIÓN CONTINUA INTEGRADO VISUAL Y AUDITIVO (IVA).....	83
4.3.3. REGISTRO DE FRECUENCIAS EEG.	83
4.3.4. PROTOCOLO DE ENTRENAMIENTO CON NEUROFEEDBACK.....	85
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	86
4.5. RESULTADOS.	87
4.5.1. DIFERENCIAS THETA/BETA GRUPO NEUROFEEDBACK VS CONTROL.....	87
4.5.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN.....	88
4.5.3. IVA /CPT ANTES Y DESPUÉS DEL ENTRENAMIENTO.....	89
4.5.4. DIFERENCIAS THETA/BETA GRUPO NEUROFEEDBACK VS CONTROL.....	91
4.5.5. RESULTADOS TEST-RETEST IVA /CPT POR SUBTIPOS DE TDAH.....	92
4.5.6. EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN EN FUNCIÓN DEL SUBTIPO Y FORMULACIÓN.	93
4.5.7. RELACIÓN ENTRE REDUCCIÓN DEL RATIO THETA/BETA Y LA MEJORA EN ATENCIÓN.....	95
5. DISCUSIÓN.....	99
6. CONCLUSIONES.....	109
REFERENCIAS.....	111

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Bandas de frecuencia registradas por el EEG	22
Tabla 2. Criterios diagnósticos CIE-10 para el trastorno hiperkinético	34
Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según el DSM-IV-TR.....	36
Tabla 4. Clasificación de los subtipos con base en los criterios diagnósticos A1 y A2	37
Tabla 5. Variables prenatales que pueden ser factores de riesgo de TDAH.....	45
Tabla 6. Estudios de anormalidades EEG en TDAH.....	49
Tabla 7. Efectos de psicoestimulantes en patrones EEG de niños y adolescentes con TDAH	54
Tabla 8. Algunos estudios controlados sobre la efectividad del Neurofeedback en el tratamiento del TDAH entre 1995 y 2011	68
Tabla 9. Prueba t de muestras relacionadas IVA/CPT del grupo control	89
Tabla 10. Prueba t de muestras relacionadas IVA/CPT grupo Neurofeedback.....	90
Tabla 11. Prueba T de muestras relacionadas para bandas Theta y Beta en grupo control y grupo neurofeedback	92
Tabla 12. Prueba t de muestras relacionadas para el grupo control y los grupos neurofeedback	93
Tabla 13. Comparación de ratio Theta/Beta por pares entre los cinco periodos analizados	94
Tabla 14. Modelo de regresión capacidad predictiva Theta/Beta sobre el rendimiento en atención	96

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Ciclo de retroalimentación mediante neurofeedback.....	25
Figura 2. Promedio de heredabilidad del TDA periodo 1989-2013.....	41
Figura 3. Representación del Sistema Internacional 10/20. Fuente: “Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields” 2005.	71
Figura 4. Interfaz de programación del montaje EEG.....	73
Figura 5. Interfaz para la fijación de los filtros de paso	75
Figura 6. Puntuaciones medias de las bandas Theta y Beta en las 25 sesiones de entrenamiento	88
Figura 7. Efecto de la interacción entrenamiento por subtipo TDAH.....	95
Figura 8. Gráfico de dispersión del modelo de regresión variable predictiva en atención	97

Resumen

Diversos estudios han mostrado que el neurofeedback (NF) es una técnica eficaz y específica en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Sin embargo no se ha descrito la curva de aprendizaje durante el entrenamiento con NF. En este estudio realizamos 25 sesiones de entrenamiento con NF a un grupo de niños diagnosticados con TDAH. 61 niños de ambos sexos participaron en el estudio. Objetivos: 1) Verificar si el grupo NF realizó un aprendizaje de autorregulación de acuerdo con el protocolo Theta/Beta, 2) Describir la curva de aprendizaje Theta/ Beta en el grupo NF, 3) Evaluar si después del entrenamiento con neurofeedback se produjeron cambios significativos en las escalas de atención del test IVA (Integrated Visual and Auditory CPT) y 4) Analizar si existen diferencias en la respuesta al entrenamiento con el protocolo Theta/Beta entre los subtipos predominantemente inatento y predominantemente hiperactivo. Los resultados nos sugieren que el grupo NF realizó un aprendizaje significativo de autorregulación cortical en las bandas Theta y Beta y en el ratio Theta/Beta. Adicionalmente, los resultados del test IVA/CPT nos permiten concluir que el entrenamiento con neurofeedback tiene un efecto significativo en los procesos cognitivos relacionados con la atención más que en los relacionados con el control de respuesta. Respecto al efecto del tratamiento en función del subtipo de TDA, los resultados sugieren que el protocolo theta/beta es más eficiente en grupo de niños con predominio inatento. Se requiere realizar estudios adicionales para identificar posibles diferencias en la curva de aprendizaje de diferentes protocolos NF y su relación con la efectividad del entrenamiento.

Palabras clave: Neurofeedback , EEG Learning curve, EEG Biofeedback, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD.

Abstract

Several studies have shown that neurofeedback (NF) is a specific and effective technique in Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD) treatment. However there has been no description of the learning curve in training with NF. In this study, we conducted 25 sessions of NF training to a group of children diagnosed with ADHD. 61 boys and girls participated in the study. Objectives: 1) Verify if the NF group accomplished a self-regulated learning according to Theta / Beta protocol, 2) Describe the Theta / Beta learning curve in the NF group 3) assess whether significant changes occurred after neurofeedback training in attention test scales IVA (Integrated Visual and Auditory CPT) and 4) Analyze if there are differences between the predominantly inattentive, predominantly hyperactive subtypes in the response to Theta

/ Beta protocol training. The results suggest that the NF group made a significant cortical self-regulation learning in Beta and Theta bands and in Theta /Beta ratio. Additionally, IVA/CPT test results lead us to conclude that neurofeedback training has a significant effect on cognitive processes related to attention more than the control- related response. Regarding the effect of treatment depending on the subtype of ADHD, the findings suggest that neurofeedback training using the theta / beta protocol is more efficient for the group of ADHD predominantly inattentive children. Further studies are required to identify possible differences in the learning curve of different protocols and their relationship to NF training effectiveness.

Keywords: Neurofeedback , EEG Learning curve, EEG Biofeedback, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD.

INTRODUCCIÓN

El DSMIV-TR describe el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) como un patrón persistente de falta de atención y/o hiperactividad-impulsividad que aparece con más frecuencia y severidad que el que se observa típicamente en individuos con un nivel comparable de desarrollo (American Psychiatric Association, 2000). Este trastorno se ha convertido en uno de los principales problemas en los centros educativos y uno de los principales motivos de consulta en los servicios pediátricos de los centros de salud (Willcutt, 2012).

En la práctica cotidiana el tratamiento que se utiliza con más frecuencia para tratar el TDAH es el farmacológico, el cual en algunos casos es complementado con terapia psicológica. Sin embargo, algunos estudios estiman que cerca de un 20% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento y otros refieren que entre un 20 y un 50% no utilizan la medicación debido a los efectos secundarios o a decisiones personales. Estas personas se encuentran en una situación de incertidumbre acerca de cómo afrontar este problema familiar. Por consiguiente, parece razonable explorar y probar la eficacia de técnicas y tratamientos que puedan dar una respuesta a las necesidades de estas personas. Una de dichas técnicas podría ser el neurofeedback.

El Neurofeedback o EEG Biofeedback es una técnica mediante la cual una persona aprende a regular sus propias frecuencias cerebrales basado en el principio del condicionamiento operante (Cantor & Evans, 2013). En la última década, con el advenimiento de los avances tecnológicos, se ha incrementado el uso de neurofeedback en la práctica clínica encontrándose mejoría significativa en algunos de los síntomas del TDAH, (Butnik, 2005; Holtmann et al., 2004; Leins et al., 2007; Meisel, Servera, Garcia-Banda, Cardo, & Moreno, 2013); esto ha conducido a incrementar el número de estudios científicos dirigidos a probar la eficacia de la misma (Drechsler, Straub, Doehnert, et al., 2007; M. Lansbergen, Dongen, Buitelaar, & Slaats, 2011;

Leins et al., 2007; Monastra V. J., Monastra D.M., & George, 2002). Sin embargo, en nuestro conocimiento hasta la fecha son escasos los estudios que han evaluado las diferencias entre subtipos de TDAH en diseños pre-post (Xiong, Shi, & Xu, 2005) y no tenemos constancia de estudios previos que hayan explorado la curva de aprendizaje de autorregulación cortical de las bandas EEG entrenadas con neurofeedback, ni la relación entre el aprendizaje de autorregulación con neurofeedback y los resultados obtenidos en pruebas de atención.

El presente estudio se realizó con los siguientes objetivos: a) Analizar si el grupo que recibió entrenamiento con Neurofeedback aprendió a autorregular sus bandas Theta/Beta de acuerdo al protocolo utilizado, b) Contrastar si tras el entrenamiento con neurofeedback se observan diferencias de las medidas del test de ejecución continua IVA/CPT en el grupo que recibió entrenamiento. c) Describir la curva de aprendizaje durante el entrenamiento con neurofeedback para las bandas EEG entrenadas, d) Analizar si existen o no diferencias en la respuesta al entrenamiento con el protocolo theta/beta entre los subtipos predominantemente inatento y predominantemente hiperactivo y e) Verificar si existe alguna correlación entre las puntuaciones en el IVA/CPT obtenidas por el grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback y el grado de auto-regulación neuronal del ratio theta/beta obtenido.

Este documento está dividido en dos partes. La primera parte o “Marco Teórico” se compone de la definición de la técnica de neurofeedback, su historia y sus aplicaciones. Se revisan igualmente en esta primera parte, aspectos concernientes al Trastorno por Déficit de Atención tales como su etiología, criterios diagnósticos y los tratamientos utilizados con mayor frecuencia. Finalmente, al cierre de esta primera parte se realiza una revisión de estudios controlados que han utilizado la técnica de neurofeedback en casos de déficit de atención y, se describen los aspectos más importantes a tener en cuenta a la hora de llevar a cabo un plan de entrenamiento con neurofeedback.

En la segunda parte se desarrolla el estudio empírico, comenzando con la descripción de la metodología utilizada, definiendo los objetivos, la muestra, los instrumentos y el procedimiento

que se tuvo en cuenta para el estudio. Seguidamente se describen los resultados obtenidos, la discusión y las conclusiones.

PRIMERA PARTE:

MARCO TEORICO

1. NEUROFEEDBACK

1.1. Definición

El neurofeedback es una de las denominadas técnicas de biofeedback, mediante las cuales una persona puede obtener información acerca de algún proceso fisiológico o psicofisiológico (con la ayuda de un dispositivo especializado) tal como la temperatura de la piel, tasa cardíaca, tensión muscular, actividad cerebral, etc., con el propósito de aprender a modificar dicho proceso de manera voluntaria (Evans, 2007).

En el caso del neurofeedback, el proceso psicofisiológico lo constituye la actividad bioeléctrica del cerebro, la cual es detectada mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo y posteriormente amplificada por un dispositivo que transfiere la señal a un programa informático que convierte la señal analógica proveniente del cerebro en señal digital. Esta señal digital se presenta al sujeto de forma visual mediante un monitor y también de forma auditiva mediante altavoces o auriculares, todo ello en tiempo real. Con entrenamiento y práctica, el sujeto aprende a regular las frecuencias acorde a un programa que ha de diseñarse previamente.

Consecuentemente el neurofeedback (también conocido como EEG biofeedback), se puede definir como una técnica de intervención mediante la cual una persona aprende a regular sus propias frecuencias electroencefalográficas (Coben & Evans, 2011).

1.2. Qué mide el EEG?

El electroencefalograma (EEG) mide las oscilaciones del potencial bioeléctrico del cerebro mediante el uso de electrodos colocados en el cuero cabelludo (Nunez & Srinivasan, 2006; Tatum, 2007). Éstas oscilaciones son producidas tanto por zonas corticales próximas al sitio donde se ha colocado el electrodo, como por estructuras subcorticales tales como el tálamo y la formación reticular (Mulert & Lemieux, 2010). A este potencial bioeléctrico

cerebral se le denomina actividad cerebral espontánea y se mide en Hertzios (ciclos por segundo). Para facilitar su estudio e interpretación, se ha acordado dividir esta actividad cerebral espontánea en cinco rangos o bandas de frecuencias que van desde la banda delta (0 a 4 Hertzios) hasta la mayor en la escala, la banda gamma (> 40 Hertzios) (ver Tabla 1). Los valores en Hertzios son aproximados para cada banda de frecuencias EEG ya que existen variables como la edad o el tipo de registro que pueden inducir pequeñas diferencias entre autores a la hora de definir las frecuencias que determina los límites de una banda (Mulert & Lemieux, 2010; Nunez & Srinivasan, 2006; Tatum, 2007)

Tabla 1. Bandas de frecuencia registradas por el EEG

Banda	Frecuencia (Hz)*	Amplitud (µv)**
Delta	0-4	100-200
Theta	4-8	50-100
Alpha	8-12	20-50
Beta	12-40	10-20
Gamma	>40	<10

* *Hertzios*

** *Microvoltios*

Delta

Es una banda de frecuencias que oscila entre 0.5 y 3 Hz. Es una banda que predomina en los recién nacidos y hasta aproximadamente 6 meses de edad. Parecen originarse en la capa V de la corteza y son predominantes (más de un 50%) durante el sueño en todas las edades.

Theta

Es una banda de frecuencias entre 4-8 Hz (+/- 1). Su origen parece estar relacionado con los ritmos talámicos y con el área septal del sistema límbico. Parece estar relacionada con memoria y con la capacidad de responder o no a un estímulo. Son predominantes en el EEG de niños entre 6 meses y 6-7 años. Un exceso de theta se ha asociado con Déficit de Atención.

Alpha

Oscila entre 8 y 12 Hz. Su origen también se ha asociado con estructuras talámicas. Es una frecuencia dominante (con ojos cerrados) entre los 9-11 años hasta la edad adulta. Se ha asociado la disminución de esta frecuencia con estados de ansiedad y estrés. De igual manera, el incremento de alfa se asocia con estados de meditación en donde se realizan ejercicios de concentración interior.

Beta

Las ondas beta oscilan por encima de 12 y por debajo de 40 Hz. La fuente de esta banda la constituyen el tronco cerebral y la corteza. El origen cortical usualmente se corresponde con la zona proximal al electrodo activo. La producción de beta generalmente se relaciona con estados de alerta orientada hacia el exterior, resolución de problemas lógicos y tareas que requieren atención. Por tener un espectro de frecuencia tan amplio, se ha acordado dividir la banda beta en dos bandas: Low beta y High Beta.

Low Beta

Entre 12 y 18 Hz Esta banda se encuentra relacionada con tareas atencionales y de alerta. El rango de la banda low beta incluye a su vez una banda especial denominada ritmo sensoriomotor 13-15 hz.

Ritmo Sensoriomotor (RSM)

Forma parte de beta y es una banda que oscila en un rango entre 13 y 15 Hz. Es una forma de onda que se origina en el núcleo ventral-basal del tálamo y que conserva una forma similar a un *spindle*. Se produce cuando hay una disminución en la actividad de las vías sensoriales y motoras que funcionan a través del tálamo. Cuando se produce se genera cambio en el tono muscular. En otras palabras, su producción está relacionada con una reducción en la alerta a una nueva entrada sensorial y al mismo tiempo a una disminución en la salida motora (M. Thompson & Thompson, 2003).

High Beta

Incluye frecuencias entre 18 y hasta 40 hz. Se encuentra asociada con la aparición de *spindles* y su exceso podría encontrarse asociado en algunos casos con irritabilidad cortical y algunos casos de epilepsia.

Gamma

Oscila a frecuencias por encima de 40Hz. Es una banda poco explorada pero se asocia con procesamiento de información. Algunos estudios la han relacionado con la atención de estímulos en movimiento (Gruber, Muller, Keil, & Elbert, 1999) y más recientemente en la organización de información relacional tanto en memoria a corto plazo como a largo plazo (Keizer, Verment, & Hommel, 2010).

1.3. Conversión de la señal electroencefalográfica mediante neurofeedback

La actividad electroencefalográfica es registrada a través del cuero cabelludo del paciente y posteriormente es digitalizada y transformada en una interfaz gráfica dinámica y amigable (usualmente juegos). El paciente deberá interactuar con esta interfaz bajo un modelo tecnológico conocido como Interfaz Cerebro Ordenador, derivado de su denominación en inglés: *Brain Computer Interface* (BCI) (Huster, Mokom, Enriquez-Geppert, & Herrmann, 2014; D. S. Tan, Nijholt, & SpringerLink (Online service), 2010). Mediante este sistema, una persona recibe información visual y/o auditiva acerca de sus propias frecuencias cerebrales con el propósito de que pueda actuar sobre estas y modificarlas.

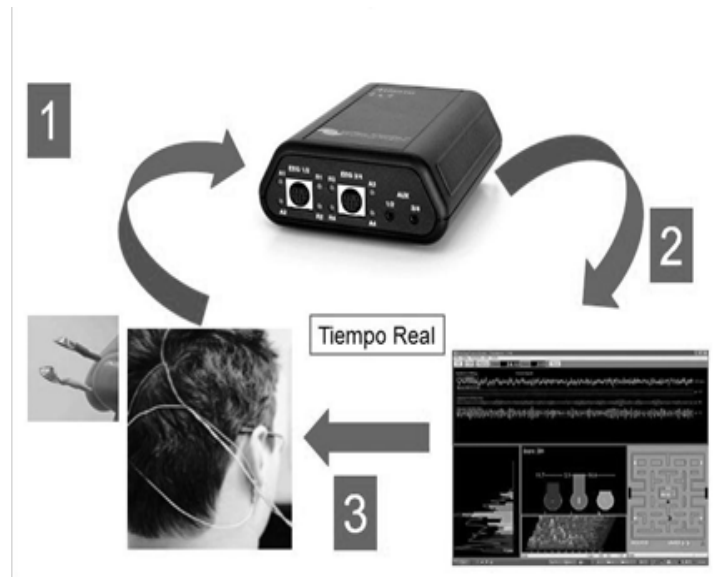


Figura 1. Ciclo de retroalimentación mediante neurofeedback

A la programación de las frecuencias que se pretenden manipular (normalizar) y de los estímulos que se proporcionarán al paciente cada vez que lo consiga dentro de un rango temporal, se le denomina protocolo de entrenamiento neurofeedback y suele llevar asociado el nombre de la o las frecuencias que integra. Así, por ejemplo, se habla del protocolo alfa/delta al protocolo que contempla la manipulación de las frecuencias alfa y delta respectivamente.

1.4. Historia del Neurofeedback

El primero en utilizar la técnica de Neurofeedback fue Joe Kamiya quien reportó que sujetos humanos previamente entrenados habían conseguido discriminar ondas alfa (8-12 Hz) a partir de estados no alfa (Kamiya, 1962). Al comienzo de los años 70s, Sterman basándose en estudios previos realizados con gatos, utilizó neurofeedback para el tratamiento de la epilepsia consiguiendo reducir las convulsiones (Sterman & Friar, 1972). En 1976, Lubar y Bahler al replicar el experimento de Sterman encontraron efectividad en la reducción de las convulsiones de pacientes epilépticos entrenados en el rango de frecuencias del Ritmo Sensoriomotor -RMS- entre 12 y 14 Hz (Lubar & Bahler, 1976). Ese mismo año Lubar

publicó un segundo estudio en el que había utilizado con éxito la técnica de neurofeedback en niños con hiperactividad entrenando la activación del RMS con inhibición de la banda theta. Este estudio proporcionó la primera evidencia de que el entrenamiento con neurofeedback utilizando RMS con inhibición theta producía resultados significativos¹ en niños hiperactivos (Lubar & Shouse, 1976).

A partir de la década de los 80s, algunos investigadores se sumaron no solo a evaluar la eficacia del neurofeedback en niños con TDAH (Boyd W. D. & Campbell S.E., 1998; Tansey & Bruner, 1983) sino también en casos de epilepsia (Tansey, 1985, 1986) y problemas de aprendizaje (Lubar et al., 1985). Posteriormente se publicaron nuevos estudios que respaldaban el uso de la técnica de neurofeedback en casos de TDAH y problemas de aprendizaje, aunque muy pocos eran estudios controlados (Alhambra M.A., Fowler, & Alhambra A.A., 1995; Frederick, Lubar, Rasey, Brim, & Blackburn, 1999; Linden, Habib T., & Radojevic V., 1996; Lubar, Swartwood, Swartwood, & O'Donnell, 1995; Monastra et al., 1999; Rasey, Lubar, McIntyre, Zoffuto, & Abbott, 1995; Rossiter & La Vaque, 1995)

Entre 1992 y 1999 se publicaron varios estudios realizados en el campo de la electroencefalografía que se convertirían en uno de los grandes soportes científicos al uso de la técnica de neurofeedback (Bresnahan, Anderson, & Barry, 1999; Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 1998, 2001b; Chabot R.J., Merkin H., Wood L.M., Davenport T.L., & Serfontein G., 1996; Chabot & Serfontein, 1996; Janzen, Graap, Stephanson, Marshall, & Fitzsimmons, 1995; Lazzaro, Gordon, Li, Lim, et al., 1999; Lazzaro et al., 1998; Mann, Lubar, Zimmerman, Miller, & Muenchen, 1992; Matsuura et al., 1993). Estos descubrimientos demostraron que los niños con TDAH (con hiperactividad) formaban un grupo con características electroencefalográficas distintas a los de los grupos de control.

¹ El uso del término "significativo(a)" en este documento, tanto para número gramatical singular o plural se refiere a diferencias estadísticamente significativas para $p < 0.05$ o inferiores.

Otros investigadores utilizando Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones Simple (SPECT) descubrieron que los niños con TDAH manifestaban menor actividad en las regiones frontal y parietal izquierda con respecto al grupo control (Sieg, Gaffney, Preston, & Hellings, 1995).

El Neurofeedback afrontó una dificultad de accesibilidad desde sus inicios, debido al estado tecnológico de la electroencefalografía durante la década de los 70s durante la cual se publicaron las primeras investigaciones (Serman & Friar, 1972; Serman, Wyrwicka, & Roth, 1969). En ese momento los dispositivos de retroalimentación eran rudimentarios en sus presentaciones, los filtros se configuraban manualmente, eran demasiado costosos y la gran mayoría de ellos eran totalmente analógicos. Este hecho, hacía que el simple intento de replicar experimentos y de realizar nuevos estudios representara un obstáculo tecnológico para los investigadores interesados en la técnica de neurofeedback y aún más en la práctica clínica. Fue a partir de los años 90s, cuando la era digital se comenzó a integrar en la vida cotidiana, que el neurofeedback cobró un renovado interés principalmente entre los clínicos más que en los investigadores. Desde entonces, los avances tecnológicos han permitido una significativa optimización de los equipos y software de neurofeedback, consiguiendo una reducción en el tamaño del dispositivo y una calidad y fiabilidad de la señal muy superior haciendo factible llevar a cabo intervenciones con Neurofeedback seguras, fiables, en entornos digitales enriquecidos (juegos que facilitan el EEG-Biofeedback con niños) y a un coste accesible para cualquier profesional interesado en utilizar la técnica.

1.5. Aplicaciones del Neurofeedback

Además de su uso en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención, la técnica de neurofeedback ha ampliado su campo de aplicación, abarcando no sólo otros trastornos, sino también su uso en sujetos sanos. No obstante, en el presente documento sólo haremos mención a aquellas aplicaciones que cuenten con estudios científicos que les respalden.

1.5.1. Autismo y Síndrome de Asperger.

El protocolo Theta/Beta también ha sido utilizado en otras patologías como el autismo (Haddadi, Haghsheenas, & Rostami, 2011; Kouijzer, van Schie, de Moor, Gerrits, & Buitelaar, 2010) y el síndrome de Asperger (Thompson L., Thompson M., & Reid, 2010).

1.5.2. Epilepsia.

Como ya se mencionó previamente en el apartado referente a la historia del neurofeedback, fue precisamente por los resultados en el tratamiento de la epilepsia por lo que se comenzó a afianzar la validez de la misma y se han continuado realizando algunos estudios en esta directriz. (Egner & Serman, 2006; Kotchoubey et al., 1999; Kotchoubey et al., 2001; Monderer, Harrison, & Haut, 2002; Serman & Egner, 2006; Strehl, Kotchoubey, Trevorrow, & Birbaumer, 2005; G. Tan et al., 2009; Tansey, 1985; J. E. Walker, 2009; J. E. Walker & Kozlowski, 2005).

1.5.3. Adicciones.

La primera referencia al uso de neurofeedback en abuso de sustancias, la realizaron Peniston y Kulkosky en 1989 cuando dieron a conocer el famoso protocolo “Peniston” para tratar pacientes alcohólicos, el cual consistía en incrementar las bandas theta y alfa con el propósito de conseguir reducir significativamente los síntomas de depresión (Peniston & Kulkosky, 1989; Saxby & Peniston, 1995). Posteriormente otros investigadores han venido implementando el protocolo Peniston o algunas variaciones del mismo (Arani, Rostami, & Nostratabadi, 2010; Horrell et al., 2010; Schneider et al., 1993; Sokhadze, Cannon, & Trudeau, 2008; Trudeau, 2005a, 2005b).

1.5.4. Depresión.

La intervención con neurofeedback en casos de depresión se apoya principalmente en los estudios realizados por Davidson y colaboradores quienes han encontrado asincronías interhemisféricas entre el lóbulo frontal izquierdo y el derecho en pacientes depresivos (Davidson,

1998; Davidson, Ekman, Saron, Senulis, & Friesen, 1990; Davidson & Irwin, 1999). Más concretamente estos autores han encontrado un patrón de onda lenta predominante en el lóbulo frontal izquierdo que podría actuar como un marcador biológico para identificar sujetos con predisposición a la depresión (Davidson, Chapman, Chapman, & Henriques, 1990). Los estudios se realizaron tanto con población infantil (Davidson & Fox, 1989) como con adultos (Tomarken, Davidson, & Henriques, 1990) .

Tomando como base este fundamento neurofisiológico, los protocolos de intervención con neurofeedback en casos de pacientes depresivos generalmente son diseñados para entrenar las zonas corticales F3 y F4 con el propósito de restablecer la sincronía entre dichas zonas (Allen , Harmon-Jones, & Cavender, 2001; Baehr E., Rosenfeld, & Baehr R., 1997, 2001; Choi et al., 2011; Jenkins & Moore, 1985; Kopecek et al., 2007)

1.5.5. Sujetos normales.

Algunos investigadores han utilizado neurofeedback con el fin de mejorar u optimizar las funciones cognitivas en sujetos sanos utilizando principalmente los protocolos alfa/theta y theta/beta. Algunos de estos estudios ha sido realizados con músicos, deportistas, estudiantes universitarios, bailarines y cirujanos entre otros (Babiloni et al., 2007; Boulay, Sarnacki, Wolpaw, & McFarland, 2011; Del Percio et al., 2011; Demerdzieva, 2010; Egner & Gruzelier, 2001; Gruzelier, 2013; Gruzelier, Egner, Valentine, & Williamon, 2002; Gruzelier, Egner, & Vernon, 2006; Gruzelier, Foks, Steffert, Chen, & Ros, 2014; Gruzelier, Holmes, et al., 2014; Gruzelier, Thompson, Redding, Brandt, & Steffert, 2013; Jordanova, 2010; Lutsyuk, Éismont, & Pavlenko, 2006; Rasey et al., 1995; Ros et al., 2009; Ros, Munneke, Ruge, Gruzelier, & Rothwell, 2010; Vernon et al., 2003; Weber, Koberl, Frank, & Doppelmayr, 2010).

1.5.6. Trastorno por Déficit de Atención.

Este es quizás el trastorno que ha recibido más atención por terapeutas e investigadores de todo el mundo y es el que mayoritariamente nos interesa en este documento. El protocolo neurofeedback que usualmente se utiliza para tratar este trastorno es el protocolo theta-beta que consiste en inhibir la banda theta e incrementar la banda beta. De él nos ocupamos con más detalle en el capítulo 3 de este documento.

2. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es actualmente uno de los más comunes en la infancia con una prevalencia mundial estimada entre el 3 y el 7% (Willcutt, 2012).

2.1. Antecedentes Históricos

Probablemente una de las más antiguas referencias al Trastorno por Déficit de Atención la encontramos en la descripción realizada en 1798 por el médico escocés Alexander Crichton quien la definió como: “La incapacidad de atender con un grado necesario de constancia a algún objeto” (Crichton, 1798).

En 1835 Benjamin Rush publicó algunos casos tratados en su consulta en cuya descripción parece indicar, por una parte, que realiza una tácita referencia al control inhibitorio y, por otra parte, que la atribución de la causa se encuentra estrechamente relacionada con el dominio de lo moral: "En todos estos casos de depravación moral sobrenatural innata, es probable que haya una organización defectuosa originada en aquellas partes del cuerpo, que son ocupadas por las facultades morales de la mente....Una de ellas era adicta a todo tipo de travesuras. Su maldad no tenía intervalos mientras estaba despierta, excepto cuando se la mantuvo ocupada en algún estudio o realizando una tarea que implicaba dificultad” (Rush, 1835)

Unas décadas más adelante Sir George Frederick Still, conocido también como el padre de la psiquiatría británica, basándose en 43 casos de niños con “pobre moral”, realizó la primera descripción de los síntomas de un trastorno muy aproximada a la actual descripción del Trastorno por Déficit de Atención. Para Still el problema estaba circunscrito a una falta de

“control moral” haciendo referencia a conductas frecuentemente agresivas y desafiantes de los menores ante la disciplina (Still, 1902) .

Hasta después de mitad de siglo XX se continuaron realizando publicaciones y aportaciones relacionadas con la hiperkinesia en niños (Knobel, Wolman, & Mason, 1959; Lourie, 1963; Luisada, 1969; Mel'Nikov, 1954) así como avances en el campo de la farmacología para el tratamiento de la hiperactividad (Bender L. & Cottingham F., 1942; Knobel, 1962), incluyendo el tratamiento con metilfenidato (Connors & Eisenberg, 1963), el cual había sido previamente sintetizado en 1944 (Panizzon, 1944). No obstante, no fue hasta la década de los 70s cuando se produjo un creciente interés por el tema y se comenzó a formalizar la investigación sobre la hiperactividad en niños; en las tres décadas siguientes se abordaron diferentes aspectos de la problemática del trastorno tales como la eficacia de diferentes medicamentos (Flintoff, Barron, Swanson, Ledlow, & Kinsbourne, 1982; Handen, Breaux, Gosling, Ploof, & Feldman, 1990; Ottenbacher & Cooper, 1983; Pelham et al., 1990; Sarma & Falk, 1973; Scholander, 1982), aspectos sociales y diferencias de género (Goggin, 1975; Horn, Wagner, & Ialongo, 1989; Lambert, Sandoval, & Sassone, 1978; Pelham & Milich, 1984; J. L. Walker, Lahey, Hynd, & Frame, 1987), intervenciones psicológicas (Kendall & Reber, 1987; Smith, 1986) y diversos intentos por describir los síntomas y categorizar el trastorno (Allen, 1986; Black, 1989; Halperin, Gittelman, Klein, & Rudel, 1984; Horobin, 1982; Howell, Rever, Scholl, Trowbridge, & Rutledge, 1972; Kenny et al., 1971; Lahey, Schaughency, Hynd, Carlson, & Nieves, 1987; Ullmann & Sleator, 1985). Esta floreciente época marcada por el interés en el estudio del TDAH coincidió con la publicación del CIE-9 en 1975 y del DSM-III en 1980.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-R) se puede definir el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad como “un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad, que es más frecuente y grave que

el observado habitualmente en sujetos de un nivel de desarrollo similar”(American Psychiatric Association, 2000). En esta edición se establece como criterio de inclusión que algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención causantes de problemas pueden haber aparecido antes de los 7 años de edad. Para poder afianzar el diagnóstico de TDAH debe producirse algún problema relacionado con los síntomas en al menos dos situaciones del contexto de la persona que lo padece (p. ej., en casa y en la escuela o en el trabajo) y se debe contar con pruebas fehacientes de interferencia en la actividad social, académica o laboral propia del nivel de desarrollo y, finalmente, el TDAH no debe aparecer exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se debe explicar mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de la personalidad)

2.2. Criterios Diagnósticos del TDAH

En la actualidad existen dos clasificaciones para el TDAH, la primera, establecida por la Organización Mundial de la Salud mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y la segunda planteada por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM). En los dos sistemas de clasificación se proponen clasificaciones descriptivas y no etiológicas del trastorno y su propósito es demarcar los criterios para efectuar un diagnóstico de detección y consecuentemente definir un tratamiento. Aunque a la fecha de elaboración de este documento ya ha sido publicado el DSM-5, hemos decidido no hacer referencia a él por dos razones: 1) Los sujetos participantes en este estudio fueron evaluados por el centro correspondiente con base en los criterios del DSM-IV-R y 2) En el momento presente existe una gran controversia acerca de la validez del DSM-5 de lo cual se hablará al final de este apartado.

2.2.1. Criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud.

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

La Organización Mundial de la Salud mediante la CIE-10 clasifica la hiperactividad en el capítulo V, dentro de la sección F90-F98 denominada Trastorno del Comportamiento y de las Emociones de Comienzo Habitual en la Infancia y Adolescencia”. El diagnóstico del trastorno hiperactivo (F90) requiere que se cumplan los siguientes criterios: Requiere que el inicio del trastorno sea inferior a 7 años, que todos los criterios se cumplan en más de una situación, con una duración mínima de 6 meses continuados y que se detecten conjuntamente: 6 síntomas de inatención, 3 de hiperactividad y 1 de impulsividad (ver Tabla 2)

Tabla 2. Criterios diagnósticos CIE-10 para el trastorno hiperactivo

Inatención (al menos 6 durante 6 meses)	
1	Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades
2	Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego
3	A menudo aparenta no escuchar lo que se dice
4	Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones
5	Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades
6	A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido
7	A menudo pierde objetos necesarios para las tareas o actividades, tales como material escolar, libros, etc.
8	Fácilmente se distrae ante estímulos externos
9	Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias
Hiperactividad (al menos 3 durante 6 meses)	
1	Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en el asiento
2	Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado
3	A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas
4	Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas
5	Persistentemente exhibe un patrón de actividad motora excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social
Impulsividad (al menos 1 durante 6 meses)	
1	Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas
2	A menudo es incapaz de guardar un turno en las colas o en otras situaciones de grupo
3	A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros
4	Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales

Fuente: CIE 10

2.2.2. Criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Psiquiatría

(APA): Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV).

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995) y en el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), utiliza la denominación de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, y clasifica el trastorno dentro de la sección de Trastornos por Déficit de Atención y Comportamiento Perturbador. Los criterios diagnósticos implican la presencia antes de los 7 años de un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad más frecuente y grave que la observada en sujetos de un nivel de desarrollo similar. Además, debe haber pruebas fehacientes de interferencia en la actividad social o académica y el trastorno no debe aparecer en el curso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se debe explicar mejor por la presencia de otro trastorno mental. Finalmente, debe presentar al menos seis síntomas de desatención y/o seis síntomas de hiperactividad-impulsividad según el subtipo (Ver Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad según el DSM-IV-TR

<hr/>	
A.	(1) o (2)
	(1) Seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
	(a) a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
	(b) a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
	(c) a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
	(d) a menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones).
	(e) a menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades.
	(f) a menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos).
	(g) a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
	(h) a menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
	(i) a menudo es descuidado en las actividades diarias.
	(2) Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
	Hiperactividad
	(a) a menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
	(b) a menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
	(c) a menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud).
	(d) a menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
	(e) a menudo «está en marcha» o suele actuar como si tuviera un motor
	(f) a menudo habla en exceso
	Impulsividad
	(g) a menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
	(h) a menudo tiene dificultades para guardar turno
	(i) a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos).
B	Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.
C	Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej., en la escuela -o en el trabajo- y en casa).
D	Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.
E	Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).
<hr/>	

Fuente: DSM-IV-TR (2000)

Tabla 4. Clasificación de los subtipos con base en los criterios diagnósticos A1 y A2

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado	si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención	si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos 6 meses
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo	si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos 6 meses

Fuente: DSM-IV-TR (2000)

Los síntomas descritos en el CIE-10 son similares a los del DSM-IV, sin embargo el CIE-10 establece unos criterios diagnósticos más estrictos lo cual tiene gran relevancia a la hora de establecer las tasas de prevalencia para el trastorno reflejando significativas diferencias entre las dos clasificaciones que oscilan entre un 1% para el CIE-10 y un 5% para el DSM-IV (Manfred Dopfner et al., 2008).

Tal como se sugirió al comienzo de este apartado, es indudable que el campo de la salud mental se encuentra en un momento de predisposición al cambio hacia una reinterpretación conceptual de los trastornos mentales tal y como actualmente los conocemos. Al parecer, parte de este cambio se fomentó especialmente a partir de la segunda mitad de la década del 2000 al 2010, periodo durante el cual la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) se propuso desarrollar la nueva versión DSM-5. Durante este periodo se publicaron diversos estudios y revisiones sistemáticas en los que se documentaron y se pusieron en evidencia por una parte, las relaciones entre la industria farmacéutica y algunos clínicos e investigadores de la salud mental (Bekelman, Li, & Gross, 2003; Pilecki, Clegg, & McKay, 2011; Robbins, Higgins, Fisher, & Over, 2011; Tsai et al., 2011) y por otra parte, las implicaciones de varios miembros de los grupos responsables de la confección del DSM-5 con la industria farmacéutica. Un estudio conjunto realizado por miembros del comité de ética del Universidad de Harvard, del Centro de Asesoramiento Psicológico de la Universidad de Massachusetts y del Departamento de Salud Pública de Massachusetts reveló que un 69% de

los miembros de la mesa de trabajo del DSM-5 tenían vínculos con la industria farmacéutica (Cosgrove & Krimsky, 2012).

Añadido a lo anterior, cuando se dieron a conocer los contenidos de lo que iba a ser el nuevo DSM-5 surgieron críticas a los contenidos incorporados en esta nueva versión, entre los que se destacan la petición del psicólogo Brent Robbins que fue firmada por miles de profesionales de la salud y también por la Asociación Psicológica Americana (Robbins, 2011). Por su parte, la *British Psychological Society* también emitió un comunicado requiriendo modificaciones en diversos apartados del nuevo manual (The British Psychological Society, 2011). Adicionalmente, un mes antes de la publicación del DSM-5 en mayo del 2013, la revista *Scientific American* publicó un artículo en el que se cuestionaba el hecho de que el DSM-5 no había tenido en cuenta los estudios previos e investigaciones de procesos y trastornos mentales realizadas en el campo de las neurociencias (Ferris, 2013). Finalmente, el Dr. Thomas Insel, director del Instituto Nacional de Salud Mental (INSM) de los Estados Unidos, publicó en su blog una dura crítica a la validez del DSM 5 y resaltó la expectativa que tienen en su instituto a medio plazo en el desarrollo del proyecto que pusieron en marcha en 2011 denominado: *Research Domain Criteria (RDoC)*. Este proyecto se encuentra en una fase germinal y de momento no es una herramienta clínica sino un marco de investigación. Según Insel, “este proyecto transformará el diagnóstico basado en la genética incorporando neuroimagen, ciencia cognitiva, y otros niveles de información para sentar las bases de un nuevo sistema de clasificación”(Insel, 2013).

Situándonos desde este contexto, la perspectiva para el Trastorno por Déficit de Atención se puede interpretar como alentadora, ya que por primera vez después de muchos años parece haber intención de forjar un nexo científico-clínico hacia la consolidación de criterios diagnósticos más cuantificables que tendrán en cuenta los avances científicos realizados en

las últimas décadas, especialmente en los campos de la genética y las neurociencias. Consecuentemente, esto permitirá no sólo identificar sino tratar de forma más precisa los casos de pacientes con TDAH.

2.3. Etiología del TDAH

2.3.1. Factores estructurales y neuro-anatómicos.

Los resultados de algunos estudios basados en técnicas de neuroimagen han sugerido que determinadas estructuras neuro-anatómicas de pacientes diagnosticados con TDAH difieren de las de grupos normales.

Hesslinger y su equipo realizaron un estudio con el propósito de comprobar si existían diferencias en la corteza orbito-frontal en una muestra de 8 pacientes diagnosticados con TDAH. El estudio que contó con un grupo control de 17 sujetos varones sanos, utilizó técnica de Imagen por Resonancia Magnética (volumetría). Ellos encontraron una diferencia significativa en el volumen de la corteza orbitofrontal izquierda entre los dos grupos ($P < 0,04$). No obstante, no encontraron diferencias significativas ni en el volumen de la corteza orbitofrontal derecha, ni en el volumen total del cerebro (Hesslinger et al., 2002).

La región del lóbulo parietal ha tenido importancia en el estudio de la fisiopatología del TDAH tras haber sido previamente considerada una región relevante en el estudio de la atención (Posner & Peterson, 1990). Así, se ha reportado una reducción en regiones retro-callosas bilaterales incluyendo el lóbulo parietal (Filipek, Semrud-Clikeman, Steingard, Renshaw, & Biederman, 1997) y reducción significativa del volumen del lóbulo parietal (Castellanos & Tannock, 2002).

En un trabajo de revisión sobre los diferentes enfoques y perspectivas de mapeo cerebral en sujetos con TDAH, Seidman y colaboradores advierten acerca de la gran dificultad en la unificación de criterios basados en la investigación, debida a la diversidad de variables utilizadas en los distintos estudios tales como la comorbilidad, diferencia de géneros,

influencia de medicamentos, etc. Pese a ello, estos autores consideran que existe gran consenso en diversos estudios en lo que respecta al volumen de las zonas de la corteza dorsolateral prefrontal, el caudado, el pallidum, el cuerpo calloso y el cerebelo, el cual es significativamente más pequeño en niños con TDAH que en poblaciones normales (Seidman, Valera, & Makris, 2005)

2.3.2. Factores Genéticos.

2.3.2.1. Estudios con familias.

Los estudios familiares ofrecen un gran respaldo al origen genético del Trastorno por Déficit de Atención. No obstante, la influencia medioambiental experimentada y compartida por las familias se convierte en una variable que puede afectar a los resultados. En un estudio familiar realizado por Sprich se compararon dos grupos de niños con TDAH, el primer grupo eran hijos de padres adoptivos y el segundo de padres biológicos. Ellos encontraron que el 18% de los padres biológicos de los niños con TDAH tenían también TDAH y sólo el 6% de los padres adoptivos resultaron positivos. Estos resultados les llevaron a respaldar la influencia genética del TDAH (Sprich, Biederman, Crawford, Mundy, & Faraone, 2000). Otro estudio realizado por Faraone exclusivamente con niñas diagnosticadas con TDAH, buscó evaluar si la variable familia de estas niñas guardaba relación con la prevalencia de TDAH. El método consistió en la administración de entrevistas psiquiátricas estructuradas a 140 niñas con TDAH y sus 417 familiares de primer grado y a 122 niñas sin TDAH y sus 369 familiares de primer grado (entrevistadores ciegos). Los resultados indicaron que los familiares de las niñas con TDAH tenían una mayor prevalencia de TDAH con respecto a los familiares del grupo control (Faraone et al., 2000).

2.3.2.2. Estudios con gemelos.

Los estudios con gemelos contribuyen a estimar con mayor precisión la influencia relativa genética y ambiental comparando la prevalencia de los rasgos de TDAH entre los padres

adoptivos y los biológicos. Un estudio de cohortes realizado por el Instituto de Investigación Médica de Australia en una muestra de 1938 familias que incluía gemelos y hermanos en edades comprendidas entre 4 y 12 años, evaluó el grado de heredabilidad y correlaciones entre gemelos monocigotos y dicigotos y hermanos. Sus resultados arrojaron una robusta tasa de heredabilidad entre un rango de 75 y 91% (Levy, Hay, McStephen, Wood, & Waldman, 1997).

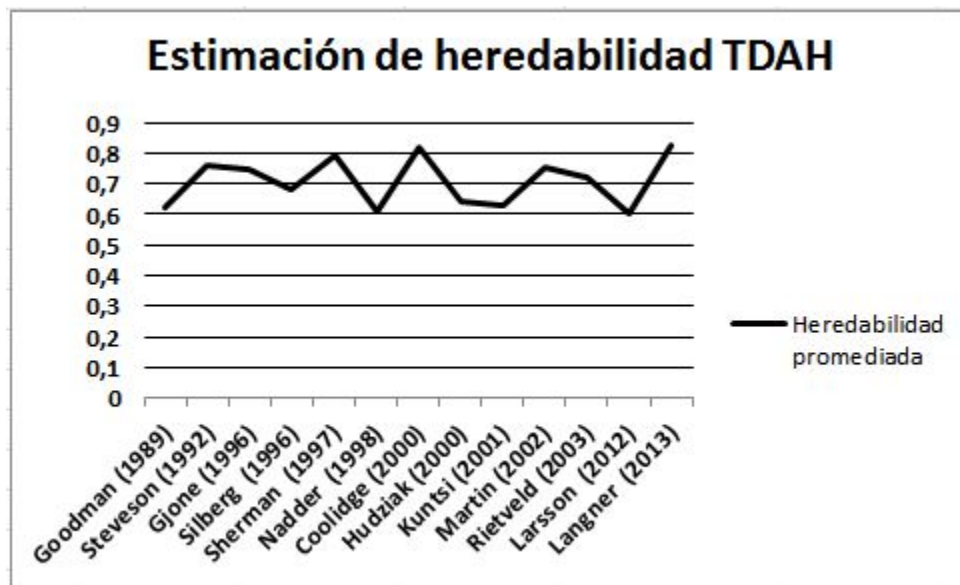


Figura 2. Promedio de heredabilidad del TDA periodo 1989-2013

Otro tipo de estudios genéticos con mellizos consiste en calcular la heredabilidad entendida como el grado de variación observado en las variables del TDAH que pueda ser explicado por los genes. Una agrupación de 13 estudios realizados que midieron esta variable (Ver Figura 2) refleja una tasa promedio de heredabilidad del 70%. (Coolidge, Thede, & Young, 2000; Gjone, Stevenson, & Sundet, 1996; Goodman & Stevenson, 1989; Hudziak, Rudiger, Neale, Heath, & Todd, 2000; Kuntsi & Stevenson, 2001; Langner, Garbe, Banaschewski, & Mikolajczyk, 2013; Larsson, Anckarsater, Råstam, Chang, & Lichtenstein, 2012; Martin, Scourfield, & McGuffin, 2002; Nadder, Silberg, Eaves, Maes, & Meyer, 1998; Rietveld, Hudziak, Bartels, van Beijsterveldt, & Boomsma, 2003; Sherman, Iacono, & McGue, 1997; Silberg et al., 1996; Stevenson, 1992).

2.3.2.3. Genética molecular.

Basándose en el hecho de que el 99,9% de la secuencia genética es idéntica en los organismos de una misma especie, se considera que en el 0,1% restante es en donde se definen las variantes individuales y también la presencia de variantes de un mismo gen (alelos). Cuando este tipo de variación supera el 1% de la población se le denomina polimorfismo y su estudio es de utilidad para tratar de explicar el origen de las poblaciones o contribuir a explicar enfermedades multigénicas (Checa Caratachea, 2007).

Uno de los métodos del estudio genético consiste en buscar genes candidatos en los que se identifiquen polimorfismos específicos para un determinado trastorno o enfermedad. Usualmente un gen se considera candidato cuando previamente se ha determinado que la proteína que codifica está relacionada con una enfermedad específica (Zhu & Zhao, 2007).

Se han realizado diversos estudios con genes candidatos que codifican receptores o transportadores de neurotransmisores relacionados con rasgos del TDAH, tales como la dopamina (DAT1, DRD4), la noradrenalina (NET1/SLC6A2; ADRA2A y ADRA2C) y la serotonina (5-HTT/SLC6A4; HTR1B; HTR2A) (Faraone & Mick, 2010). No obstante, los resultados generales obtenidos hasta la fecha no son completamente satisfactorios, ya que, por una parte, los tamaños de efecto de las variantes genéticas identificadas mediante estudios de asociación han resultado ser pequeños y, por otra parte, la asociación de algunos marcadores es incompatible entre diferentes estudios (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010). Algunos autores atribuyen esta inconsistencia al efecto de factores ambientales en la moderación genética (Wermter et al., 2010).

2.3.3. Interacción entre factores ambientales y genéticos.

Después de varios años intentando encontrar una causa exclusivamente genética relacionada con el TDAH no se ha podido establecer hasta la fecha una relación

patognomónica entre un gen específico y el Trastorno por Déficit de Atención. Se acepta cada vez más que el TDAH es un trastorno complejo que implica funciones ejecutivas del encéfalo, es decir con una amplia heterogeneidad y comorbilidad y que pese a sus causas genéticas está sujeto a las modificaciones de la expresión de sus síntomas por factores ambientales (Brown, 2010). De esta manera resurge nuevamente el concepto de epigenética acuñado hace más de medio siglo por Conrad Hal Waddington (Baedke, 2013; Cox, 2013). La epigenética actualmente es definida como aquellos cambios en la expresión genética que no son debidos a una alteración en la secuencia del ADN (Esteller, 2009).

Uno de los aspectos más estudiados en la epigenética son las influencias ejercidas durante la fase prenatal del desarrollo. Así, Seckl formuló la denominada hipótesis de la programación fetal que propone la influencia de factores ambientales que afectan la maleabilidad biológica del feto y que contribuye a predisponer ante determinado trastorno postnatal (Seckl, 2001). El mecanismo epigenético actúa como si se tratase de un dispositivo que activa o desactiva ciertos rasgos o características genéticas haciéndolas visibles o no fenotípicamente. De esta manera realiza un importante papel en la expresión genética sin modificar su secuencia. Esto hace posible que una persona sin antecedentes genéticos de una determinada enfermedad pueda, bajo determinadas condiciones ambientales experimentadas durante su fase prenatal, comenzar a expresar algunas características asociadas a dicha enfermedad y viceversa, una persona con un historial genético de un trastorno X, podría no expresar los rasgos de esa enfermedad si se consiguen mantener ciertas condiciones ambientales desde su fase prenatal, haciendo que los genes aunque existan no se expresen. Los cambios epigenéticos pueden implicar procesos bioquímicos de tipo metilación del ADN, modificaciones de la cromatina y/o modificaciones del ácido desoxirribonucleico no codificado; para una mayor ampliación de estos procesos se puede consultar (Tollefsbol, 2012).

Un estudio prospectivo realizado por Van den Bergh y Marcoen iniciado a las 12 semanas de embarazo con 71 madres holandesas normales y sus 72 hijos con edades comprendidas entre 8 y 9 años y edad media 8,6 años, sugiere la existencia de una relación entre la ansiedad prenatal de las madres, y los síntomas de TDAH. El estudio controló las variables sexo del niño, el nivel educativo de los padres, el tabaquismo durante el embarazo, el peso al nacer, y la ansiedad materna postnatal. Los análisis de regresión mostraron que el estado de ansiedad de la madre durante el embarazo explicó el 22% de la variación en los síntomas de déficit de atención con hiperactividad. Otro resultado importante a destacar de este estudio es que la ansiedad entre las 12 y las 22 semanas de edad gestacional resultó ser un predictor significativo mientras que la ansiedad experimentada entre las semanas 32 y 40 no lo fue. (Van den Bergh & Marcoen, 2004).

Otra variable que reviste una especial importancia en los estudios epigenéticos en el TDAH, es la variable nutricional, ya que según los expertos en este campo, durante todo el proceso embriológico el ADN interactúa con los nutrientes para formar proteínas y enzimas que catalizan reacciones bioquímicas necesarias. A estas interacciones se les denomina nutrigenómicas y son responsables de la composición de nuestro cuerpo, de la generación de tejidos y de realizar una multitud de funciones en el sistema circulatorio, respiratorio, digestivo, cardiovascular, endocrino, sistema nervioso central y periférico. Además, algunas de estas proteínas y enzimas contribuyen al desarrollo de funciones cerebrales propias de los humanos, tales como la capacidad de hablar, abstraer, planificar y promover nuestra supervivencia. La Nutrigenómica, que se basa en el estudio de la interacción entre los genes y la nutrición establece que todo lo que consumimos tiene algún grado de impacto en nuestro ADN y tiene una consecuencia a nivel molecular (Duff, 2014).

En un estudio que incluyó la nutrición como variable de estudio, los investigadores compararon los factores de riesgo en 81 pacientes con trastorno por déficit de atención /

hiperactividad (TDAH) y 31 con Trastorno de Espectro Autista (TEA) centrándose en las variables sexo, antecedentes familiares, edad de los padres y la nutrición. Según los resultados pertinentes al TDAH, los genes y la edad de la madre, así como los ácidos grasos omega- 3 parecen jugar un papel importante durante el desarrollo cerebral como factores de riesgo de TDAH, (Ver Tabla 5). Bajo este mismo criterio, un parto controlado con óptimas condiciones y con lactancia materna adecuada puede anular la influencia de variables tales como la edad materna y proteger la descendencia (Field, 2014).

Tabla 5. Variables prenatales que pueden ser factores de riesgo de TDAH

Variable	Es Factor de riesgo
Genes de la madre	Cuando afecta la calidad de la leche
Edad de la madre	Cuando afecta la calidad de la leche
Dieta	Cuando afecta la ingesta de Omega 3

En general el objetivo que se busca con los estudios epigenéticos es encontrar endofenotipos que sirvan de enlace conceptual entre síntomas específicos de TDAH y genes de tal manera que se puedan utilizar como herramientas predictoras de factores de riesgo de rasgos concretos del trastorno (Archer, Berman, & Blum, 2011).

Los endofenotipos han sido definidos como rasgos objetivos, cuantitativos, hereditarios que pueden ser medidos mediante métodos bioquímicos, neuroanatómicos, neurofisiológicos o neuropsicológicos entre otros (Ritsner & Gottesman, 2009) y que pueden convertirse en marcadores que ayuden a detectar la predisposición subyacente a padecer un trastorno psiquiátrico determinado (Doyle et al., 2005; Waldman, 2005).

En esta línea, en una revisión realizada por Kebir y Joobar se incluyeron 47 estudios en los que se evaluó la relación entre un grupo de genes y los tiempos de reacción. Los resultados reflejaron solamente una asociación significativa en el gen DRD4 (alelo 7-R) en relación con el tiempo de reacción (Kebir & Joobar, 2011).

2.3.4. Aspectos electrofisiológicos.

Aunque el origen de la técnica electroencefalográfica se remonta a 1933 cuando el neurólogo alemán Hans Berger la dio a conocer en su famoso manuscrito “*Über das Elektrenkephalogramm des Menshen*” (Berger, 1929), pasaron varias décadas hasta que se comenzaron a realizar estudios controlados que examinaran la actividad EEG en casos con TDAH.

2.3.4.1. Anormalidades electrofisiológicas observadas en casos de TDAH.

En las últimas décadas varios estudios han reportado la existencia de patrones EEG anormales en pacientes con TDAH en comparación con grupos de control. Las anormalidades consisten principalmente en alteraciones significativas de las frecuencias theta que se han encontrado incrementadas y las frecuencias beta que se han encontrado disminuidas en los casos con TDAH con respecto a grupos de control. Estos descubrimientos han permitido suponer que el TDAH tiene un correlato electrofisiológico que puede ser de gran ayuda o contribución para precisar un diagnóstico de TDAH. A continuación se describen algunos de los más importantes estudios que han detectado alguna anormalidad electroencefalográfica en casos diagnosticados con TDAH desde 1990 hasta 2010. En la Tabla 6 se presenta una síntesis de dichos estudios.

Una anormalidad electroencefalográfica en este contexto, puede ser definida como la observación durante el registro electroencefalográfico de una persona, de un patrón irregular en una o más bandas de frecuencias electroencefalográficas, en donde la amplitud se encuentra significativamente incrementada o reducida con respecto al patrón observado en un grupo normativo (edad), habiéndose realizado el registro bajo las mismas condiciones de alerta (sueño, relajación, atención) para todos los sujetos evaluados. Para una ampliación acerca del espectro normal de bandas de frecuencias electroencefalográficas y su significado, el lector puede volver sobre el punto 1.1 de este documento. Usualmente los investigadores

describen las anormalidades EEG en términos de potencia absoluta (PA) o potencia relativa (PR). La potencia absoluta es una medida de intensidad de energía ($\mu V^2/Hz$) registrada y calculada en una banda de frecuencia durante un intervalo de tiempo discreto. La potencia relativa por su parte, es una medida del porcentaje de potencia total de una banda y se calcula dividiendo el valor de la PA de dicha banda entre la suma de las PA de las demás bandas del espectro. (Chen & Black, 2005).

En 1992 Mann y colaboradores realizaron un estudio comparativo de la actividad EEG entre dos grupos de niños, uno con TDAH y un grupo control sin TDAH. Los resultados revelaron que los niños con TDAH presentaban incremento en la amplitud de las frecuencias theta y disminución en la amplitud de las beta con respecto al grupo control (Mann et al., 1992). Unos años más adelante Chabot y Serfontein darían el primer paso en el camino hacia la especificidad de patrones EEG en los subtipos de TDAH mediante el estudio de las frecuencias EEG en una muestra de 407 pacientes diagnosticados con déficit de atención de acuerdo a los criterios del DSM-III, en un rango de edad entre 6 y 17 años. Como parte de su método clasificaron la muestra en sub grupos con y sin problemas de aprendizaje asociados. Chabot encontró en sus resultados que un porcentaje significativo de los subgrupos evaluados presentaban anormalidad en el patrón de frecuencias EEG; específicamente encontraron un incremento significativo en las regiones frontales de la Potencia Absoluta (PA) y la Potencia Relativa (PR) de la banda theta así como disminución generalizada de la PA y la PR delta y una disminución difusa en las frecuencias beta y alfa. Estos resultados les llevaron a concluir que estas anormalidades encontradas en el patrón de EEG de la muestra estudiada podrían ser interpretadas como una desviación del desarrollo y no como un retraso en la maduración del EEG, es decir, que dichas anomalías no eran propias de un rango de edad inferior al de los sujetos evaluados (lo cual, de ser verdadero correspondería a un retraso en la maduración),

sino que correspondían a patrones EEG atípicos de cualquier edad (Chabot & Serfontein, 1996).

La mayoría de los estudios considerados en este apartado, refieren haber encontrado incrementos de las ondas lentas en los participantes con TDAH con respecto a los controles; en particular, incrementos en las frecuencias theta (Amer, Rakhawy, & El Kholy, 2010; Chabot & Serfontein, 1996; Mann et al., 1992) y alfa (Koehler et al., 2008; Lazzaro, Gordon, Li, Lim, & Plahn, 1999; Swartwood, Swartwood, Lubar, & Timmermann, 2003). Sin embargo Clarke y colaboradores encontraron adicionalmente un nuevo subgrupo con TDAH que registraba un incremento de la banda beta de pequeña proporción y que se correspondía con el subtipo combinado (Clarke et al., 2001b). Estudios posteriores realizados por este mismo equipo de investigadores respaldan la existencia de al menos un patrón EEG específico en niños con TDAH con respecto a una base de datos normativa (Barry, Clarke, McCarthy, & Selikowitz, 2002; Clarke et al., 2006). Un estudio más reciente realizado por Amer y colaboradores coincide en lo referido por Clarke y Swartwood en relación a observar una actividad delta incrementada en los casos con TDAH, pero difiere con Swartwood en lo referente a la frecuencia alfa, la cual Amer encontró reducida en la muestra de niños con TDAH evaluados (Amer et al., 2010).

Tabla 6. Estudios de anormalidades EEG en TDAH

Autor	Año	Muestra	N	Diag-nóstico	EEG Pro-tocolo*	Montaje EEG	Región **	Anormalidad EEG Detectada***			
								Delta	Theta	Alfa	Beta
Mann	1992	Niños	25	TDA H	OA	Fp1,Fp2, F3, F4, F7,F8, T3, T4, C4,P3,P4	FTCP		↑PA (p<0.01)		
Chabot	1996	Niños	407	TDA H	OA	Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1,O2	FTPO		↑PA	↑PA 84.1% del tiempo	
Lazzaro	1999	Adolescentes	54	TDA H	OA	Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz,	FC		↑PA & ↑PR	↑PA & ↑PR, (P=0.005)	↓PR, (p=0.002)
Clarke	2001	Niños	184	TDA H	OA	Fp1, F3, F7, Fpz, Fz,Fp2, F4, F8,T3, C3,Cz,T4,C4,T5, P3, O1, Pz, Oz,T6, P4, O2	FTPCO	↑PA & ↑PR	↑PA & ↑PR	↑PA&↑PR theta/alfa	↑PA&↑PR Theta/Beta
Swartwood,	2003	Niños	46	TDA H	OA	Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz,, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1,O2	FTPCO	↑PR, (p<0.01)*		↑PR Alpha/Línea base ↑PR Alpha/Lectura ↑PR Alpha/Clasificación	
Koehler	2008	Adultos	34	TDA H	OC	(Fp1, Fp2, Fpz, Fz, F3, F4, F7, F8, Cz, C3, C4, T3, T4, T5, T6, Pz, P3, P4, O1, O2, Oz	FTPCO		↑PA, (p<0.02)*	↑PA, (p<0.02)*	
Amer et al.	2010	Niños	30	TDA H	OA	Fp1, Fp2, F7, F8, F3, F4, C3,C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz and Pz	FTPCO				↑PA Theta/Beta (p= 0.033)

* OA = Ojos Abiertos; OC = Ojos Cerrados

** F= Frontal; C= Central; T= temporal; P= Parietal; O= Occipital

*** PA ↑ = Potencia Absoluta incrementada; PR ↑ = Potencia Relativa incrementada; PR ↓ = Potencia Relativa reducida

2.3.4.2. Edad y Frecuencias EEG.

El factor maduracional parece jugar un papel importante en la caracterización del espectro electroencefalográfico de pacientes con TDAH. En un estudio inicialmente orientado a explorar diferencias electroencefalográficas entre sexos en niños con TDAH, Clarke y su equipo identificaron dos componentes independientes relacionados con los cambios electroencefalográficos producidos con la edad. El primero es un componente vinculado con el subtipo hiperactivo/impulsivo que podría indicar un retraso en la maduración y que tiende a normalizarse con la edad. El segundo componente es específico del subtipo inatento y no parece normalizarse con la edad sugiriendo que está más asociado a una desviación del desarrollo cerebral (Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2001a). Por otra parte, Koehler y colaboradores, estudiaron las frecuencias EEG de 34 adultos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y encontraron que la potencia absoluta de las bandas theta y alfa se encontraba incrementada en el grupo TDAH con respecto al grupo control; Según los autores, estos resultados sugieren que las anomalías EEG en adultos difieren de las que se han descrito en niños, lo cual hace suponer que las frecuencias EEG varían en función del desarrollo (Koehler et al., 2008).

Amer y colaboradores encontraron el ratio Theta/Beta incrementado en la región frontal de 30 niños diagnosticados con TDAH y con mayor especificidad en la localización de la línea media (CZ) del cerebro, de acuerdo al Sistema Internacional 10/20 (Adeli & Ghosh-Dastidar, 2010). Adicionalmente, ellos también encontraron incrementadas las ondas lentas con especial referencia a las bandas delta y theta (Amer et al., 2010).

2.3.4.3. Diferencias EEG entre sexos.

Un aspecto importante a tener en cuenta en los patrones EEG del TDAH es determinar si el sexo es una variable determinante en las frecuencias EEG. Al respecto Hermens y colaboradores realizaron un estudio con adolescentes con TDAH utilizando registros EEG y

de Actividad Electro Dérmica (AED). Ellos observaron una doble disociación de la actividad cortical y autonómica, en la cual los hombres con TDAH mostraron un aumento global de la actividad EEG theta, mientras que las mujeres con TDAH mostraron una disminución de cambio en el nivel de conductancia de la piel, lo que podría sugerir un aumento de la activación cortical durante condiciones de reposo (ojos cerrados). Tras el estudio los autores concluyeron, por una parte, que según el sexo pueden subyacer diferentes procesos psicofisiológicos en casos con TDAH. Por otra parte, el perfil de incremento de la banda theta en los hombres TDAH fue consistente con un modelo de desviación del desarrollo de TDAH, mientras que el caso de las mujeres con TDAH sugiere que puede ser mejor comprendido dentro de un modelo relacionado con el arousal el cual enfatiza en la función central y autonómica (Hermens, Kohn, Clarke, Gordon, & Williams, 2005). Por otra parte, en un estudio realizado por el grupo de investigación australiano dirigido por Clarke, se sugiere que las niñas con TDAH tienen una menor variabilidad del EEG que los niños con TDAH, y se desvían en menor proporción del perfil del grupo control (Clarke et al., 2001a).

2.3.4.4. Efectos de los psicoestimulantes en el patrón EEG de niños con TDAH.

Durante las últimas dos décadas se han realizado estudios que han evaluado el efecto de los psicoestimulantes en el patrón de frecuencias de pacientes con TDAH, varios de estos estudios coinciden en concluir que la medicación contribuye a normalizar las frecuencias EEG (principalmente las frecuencias theta y beta) que se encuentran alteradas en los pacientes con TDAH (ver Tabla 7). Estos resultados podrían contribuir a respaldar el supuesto de que las bandas EEG constituyen un indicador fiable y objetivo que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico del TDAH.

Loo y colaboradores realizaron un estudio controlado doble ciego con una muestra de 10 niños diagnosticados con TDAH. Ellos evaluaron posibles correlatos electroencefalográficos en respuesta a la medicación con metilfenidato. Los resultados indicaron que los buenos

respondedores a la medicación presentaron reducción de las bandas theta y alfa, así como aumento de la banda beta en las regiones frontales, mientras que los no respondedores mostraron un patrón opuesto. Adicionalmente encontraron correlaciones significativas entre la mejora en una tarea de vigilancia y los cambios en la actividad de beta en localizaciones frontales (Loo, Teale, & Reite, 1999).

Chatoor y su equipo, estudiaron los efectos de psicoestimulantes (dextroanfetamina) en el EEG durante el sueño en niños hiperactivos. Sus resultados arrojaron efectos significativos para seis parámetros de sueño. Durante la condición de influencia farmacológica el EEG mostró cambios significativos en la arquitectura del sueño con marcado incremento de las fases de sueño 1 y 2 y una correspondiente disminución en la fase de sueño REM, las fases 3 y 4 (sueño profundo) permanecieron sin cambios. Adicionalmente, observaron un marcado retraso en el primer periodo REM (Latencia REM), una disminución en el porcentaje de sueño REM y en el número de periodos REM (Chatoor I., Wells Karen C., Connors, Seidel, & Shaw, 1983).

En un estudio realizado con 34 adolescentes con TDA y TDAH, Hermens encontró que el tratamiento farmacológico con metilfenidato contribuye a normalizar (reducir) la actividad de las bandas de baja frecuencia (delta y theta) en la corteza frontal, la cual se encontraba incrementada antes de tomar el medicamento (Hermens, Williams, et al., 2005).

Clarke y Barry estudiaron los efectos de medicamentos estimulantes en el EEG de niños con TDAH. Los resultados fueron coherentes con otros previamente obtenidos por otros investigadores. El Grupo con TDAH mostró significativamente incrementadas las frecuencias delta y theta, menos posterior absoluta beta y menos alfa relativa con respecto al grupo control, sugiriendo que el tratamiento con psicoestimulantes puede ser efectivo en algunos casos con TDAH (Clarke, Barry, Bond, McCarthy, & Selikowitz, 2002; Clarke et al., 2003), lo cual conduce a formularse la hipótesis de la existencia de perfiles EEG que responden más

adecuadamente al medicamento que otros. A este respecto, el mismo equipo de investigadores evaluó las diferencias entre buenos y malos respondedores a los psicoestimulantes, en una muestra de 20 niños (8-12 años) con TDAH. El estudio comparó adicionalmente las diferencias entre los respondedores ante el metilfenidato y ante la dexanfetamina. Los resultados indicaron que los buenos respondedores al metilfenidato presentaban perfiles EEG que sugerían que éstos tenían un nivel de activación cortical más bajo que los malos respondedores. Por otra parte, los buenos respondedores a la dexanfetamina parecen tener un mayor retraso maduracional que los malos respondedores. Los perfiles EEG de los dos grupos de buenos respondedores sugieren que cada uno tiene diferentes disfunciones subyacentes en el sistema nervioso central, por lo cual los autores concluyen, que los niños con tipo combinado de TDAH no constituyen un grupo clínico (Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2002). En 2007 Clark replicó nuevamente este experimento en un grupo de sólo niñas de entre 7 y 12 años de edad. Los resultados ratificaron una vez más que la medicación psicoestimulante contribuye a la normalización de la actividad de ondas lentas en el EEG (Clarke, Barry, McCarthy, Selikowitz, & Johnstone, 2007).

Por su parte, López y su equipo de colaboradores estudiaron el efecto de la dexanfetamina sobre el EEG (PER) en niños con TDAH durante la ejecución de una tarea atencional. En los resultados de este estudio los niños medicados mostraron, por una parte, un incremento significativo en la amplitud pero no en la latencia del componente P300 de los Potenciales Relacionados con Eventos (PER) durante la ejecución de la tarea y, por otra parte, una mejoría significativa en los tiempos de reacción y respuestas correctas en la tarea atencional. Estos resultados podrían sugerir una mejoría en la actividad multifocal de estructuras corticales vinculadas con la dopamina y con la atención (López, Vladimir, Rojas, & Carrasco, 2004).

Neurofeedback como tratamiento para el TDA

Tabla 7. Efectos de psicoestimulantes en patrones EEG de niños y adolescentes con TDAH

Autor	Año	Muestra	N	Diagnóstico	EEG Protocolo	Montaje EEG	Anormalidad EEG Detectada	Medicamento	Reduce Theta	Reduce Alfa	Aumenta Beta
Loo	1999	Niños	10	TDAH	Ojos abiertos	Fz, Cz, Pz, F3, F4, C3, and C4	Theta +, Alfa+, Beta -	metilfenidato	P< 0.05	P< 0.05	P< 0.05
Chabot	1999	Niños	130	TDAH	Ojos cerrados	Fp1, F3, F4, F7,F8, T3, C3,T4, C4,T5, T6,P3,P4,O1,O2	Theta +, Alfa -, Beta -	Metilfenidato	0,569	0,306	0,125
Clarke	2002	Niños	90	TDAH	Ojos cerrados	Fp1, F3, F7,Fpz, Fz,Fp2, F4, F8,T3, C3,Cz,T4, C4,T5, P3, O1, Pz, Oz, T6, P4, O2	Delta+,Theta +, Beta-	Metilfenidato	F=5.65, P<0.05		F=4.15, P<0.05
Hermens	2005	Adolescentes	34	TDA/TDAH	Ojos abiertos	F3, FC3, F7, Fz, F4, FC4, F8, Cz, CP3, T5, P3, Pz, CP4, T5, P4	Theta+, Delta+	Metilfenidato	r =0.593, p <0.001)	r =0.551, p < 0.001	
Clarke	2007	Niñas	18	TDAH	Ojos cerrados	Fp1, F3, F7,Fpz, Fz, Fp2, F4, F8, T3, C3),Cz,T4, C4,T5, P3, O1,Pz, Oz,T6, P4, O2	Theta+	metilfenidato/dexanfetamina	F=5.37, p < .05).		

2.4. Tratamientos utilizados en el TDAH.

En la actualidad el tratamiento del TDAH se enfoca desde una perspectiva multidisciplinar en donde intervienen todos aquellos profesionales que conforman el entorno de la persona que padece el trastorno. No obstante, el tratamiento de primera línea ha sido desde hace décadas y continua siendo la medicación con psicoestimulantes; en segundo lugar y como terapia de apoyo la terapia cognitivo-conductual juega un papel importante especialmente en la mejora de habilidades sociales, mejora del autocontrol y de habilidades cognitivas.

2.4.1. Tratamiento farmacológico.

El metilfenidato es el psicoestimulante que se emplea principalmente como tratamiento del TDAH. Este medicamento ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas del TDAH (Spencer et al., 2005); a pesar de ello, aún no se conocen claramente sus efectos a largo plazo (Banaschewski et al., 2006; Bethancourt, Vásquez, & Britton, 2011; Hammerness et al., 2009; Ozdemir, Karaman, Yurteri, & Erdogan, 2010).

El metilfenidato se administra generalmente por vía oral en forma de comprimidos. Los efectos clínicos de la fórmula de liberación inmediata, se manifiestan unos 30 a 45 minutos después de ingeridos, y se extienden por un máximo de 4 horas. Se comercializa bajo las marcas Ritalin; Rubifen; Methylin y Focalin (que contiene sólo dextro-metilfenidato, en lugar de la usual mezcla racémica de dextro- y levo-metilfenidato de las otras presentaciones).

El metilfenidato se encuentra disponible también en fórmulas de acción extendida (liberación prolongada, LP), que prescinden de la necesidad de repetir las dosis, pudiendo alcanzar una cobertura de 8 horas (Rubifen SR) y hasta 12 horas (Concerta). Se trata de la misma droga, pero con un recubrimiento especial de metilfenidato, el cual se libera de forma controlada y creciente en el sistema a medida que pasa por el intestino, atenuando, además, picos y valles en los niveles

plasmáticos de sustancia, permitiendo de esta manera el efecto prolongado. Esta fórmula de acción extendida no ha sido implementada hasta 2004 en España y se espera que su uso reemplace en gran medida la fórmula tradicional (Rodríguez, 2005).

Diversos estudios y la práctica clínica han demostrado que el metilfenidato produce un efecto estabilizador en personas con este trastorno y consigue incrementar el estado de arousal o vigilancia del sistema nervioso central ejerciendo un papel agonista en las catecolaminas; de estas, la noradrenalina actuaría sobre los sistemas atencionales posteriores, que permiten cambiar el foco de un estímulo a otro; en tanto la noradrenalina y la dopamina actuarían sobre los sistemas atencionales anteriores relacionados con funciones ejecutivas, análisis de datos y preparación o planificación de la respuesta (Coghill et al., 2013; Spencer et al., 2005).

En los niños con TDAH disminuyen las conductas impulsivas y la inquietud motora, y aumenta la actividad cognitiva (atención, memoria), mejorando su capacidad de concentrarse en tareas repetitivas, que demandan esfuerzo mental sostenido y no se asocian a una satisfacción inmediata. En los adultos con TDAH, el metilfenidato favorece las funciones ejecutivas, relacionadas con el control cognitivo. Éstas incluyen un conjunto de funciones cerebrales que involucra: autorregulación, secuencia y organización del comportamiento, flexibilidad, inhibición de respuestas y planificación (Spencer et al., 2005).

2.4.2. Intervención psicosocial.

Debido a la complejidad y heterogeneidad del TDAH, se suelen englobar todas las intervenciones de tipo psicológico bajo la concepción de intervención psicosocial, pues se intenta que tengan un alcance más allá del niño que padece el trastorno, implicando a la familia y teniendo muy en cuenta el entorno escolar (Millichap, 2010). De esta manera y bajo la mirada de

una intervención psicosocial, a continuación se describen las principales terapias que actualmente se utilizan en el tratamiento del TDAH.

Algunos estudios han encontrado eficaz la intervención psicosocial en la formación de los padres en métodos eficaces de control de la conducta del niño, (Barkley, 2002) y en las técnicas y métodos de modificación de conducta en el aula (Chronis, Jones, & Raggi, 2006; Pfiffner, Barkley, & Dupaul, 2006). No obstante, no todos los estudios reportan efectividad en la intervención psicosocial. Abikoff y colaboradores, evaluaron el tratamiento psicosocial no de forma aislada sino integrada a la medicación en 103 niños con TDAH. Las sesiones fueron semanales durante el primer año y mensuales durante el segundo año del estudio, incluyendo el entrenamiento a los padres, terapia familiar y entrenamiento de habilidades organizacionales, tutoría individual, entrenamiento en habilidades sociales y psicoterapia individual. Los resultados indicaron que la terapia psicosocial no reportó un beneficio adicional significativo al tratamiento farmacológico (Abikoff et al., 2004).

Pese a los resultados obtenidos en el estudio de Abikoff, recientemente Evans y colaboradores realizaron una revisión que incluye un periodo de 6 años entre 2007 y 2013 de estudios relacionados con la intervención psicosocial. Ellos concluyeron que la formación de los padres, las técnicas de intervención conductual en el aula e intervenciones con compañeros mediadores son tratamientos bien establecidos (Evans S. W., Owens J. S., & Bunford N., 2014). Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por Pelham & Fabiano en una revisión de los tratamientos más utilizados en TDAH (Pelham & Fabiano, 2008). Evans especifica que su estudio es una extensión del estudio de Pelham, el cual a su vez es una extensión de otro estudio realizado por el mismo Pelham una década atrás (Pelham, Wheeler, & Chronis 1998).

2.4.2.1. Terapia conductual.

La terapia conductual tiene reconocido un importante papel complementario al tratamiento farmacológico, especialmente en la mejora de las habilidades sociales y cognitivas y en general en conseguir una mejor adaptación del paciente con TDAH a su medio (Cohen, 1995; Rappley, 2005). Una de las técnicas derivadas de la terapia conductual con mayor alcance ha sido la propuesta de intervención en la formación y entrenamiento de los padres. Las sesiones con los padres se centran principalmente en la comprensión del TDAH y en que los padres aprendan habilidades tales como el uso efectivo de estímulos y en la modificación del ambiente físico y social, tales como la estructuración de rutinas diarias para cambiar la conducta de los niños (Rappley, 2005). Este tipo de intervención ha mostrado ser apropiado en la reducción de la hiperactividad e impulsividad y particularmente en la manifestación de conductas agresivas e incumplimiento de las normas. (Cohen & Volkmar, 1997).

2.4.2.2. Terapia Cognitivo-Conductual.

Las técnicas cognitivo-conductuales en niños con TDAH se focalizan principalmente en cinco dominios:

- Cambio de la conducta desobediente en casa y en la escuela
- Mejora del desarrollo de las habilidades socio-cognitivas
- Mejora del autocontrol
- Mejora de las habilidades sociales
- Mejora en la relación familiar y escolar

La intervención se dirige al niño o adolescente y a los padres o adultos que conviven con él. Las intervenciones dirigidas al niño con TDAH son generalmente del tipo resolución de problemas, auto instrucciones, modelamiento, auto observación, autorrefuerzo y coste de

respuesta. En lo que respecta a la participación de los padres, estos se involucran en técnicas de aprendizaje social, especialmente en las conductas disruptivas del niño y en pautas orientadas a controlar dichas conductas y a propiciar la aparición de conductas más adaptativas.

En general, las técnicas cognitivo-conductuales se orientan a mejorar el déficit cognitivo y atencional, organizar la toma de decisiones entre alternativas, toma de perspectiva social, amplitud de estrategias de solución de problemas. Kendal y Braswell refieren mejoras en el autocontrol (Kendall & Braswell, 1982) y en una revisión de Orjales Villar se concluye que el entrenamiento autoinstruccional ha arrojado resultados favorables, especialmente en la reducción de la impulsividad, en la mejora del rendimiento académico, incremento de la capacidad de planificación, en la mejora de habilidades sociales y en la capacidad de concentración y razonamiento (Orjales, 2007).

2.4.2.3. Tratamiento psicopedagógico.

La intervención psicopedagógica se realiza a tres niveles: el niño, la familia y el colegio. El tratamiento psicopedagógico es uno de los más importantes en casos de niños con TDAH debido a que es justamente en el contexto de la escuela en donde se reflejan las principales dificultades del trastorno.

En la intervención psicopedagógica se recomienda tener en cuenta tanto las características de la familia como las del colegio y de su profesorado. La intervención se realiza en paralelo, simultáneamente y de forma multidisciplinar (Abad, Ruiz, Moreno, Herrero, & Suay, 2013). Usualmente se llevan a cabo intervenciones específicas en función de las principales necesidades del niño con TDAH, las más importantes son:

- Intervención sobre el rendimiento escolar: trabajo por áreas -> comprensión y composición de textos, matemáticas.

Neurofeedback como tratamiento para el TDA

- Entrenamiento neurocognitivo: diseño de plan de entrenamiento, implementación y evaluación
- Intervención en los problemas emocionales: apoyo específico en problemas de autoestima, auto-aceptación, conflictos familiares y de integración grupal
- Intervención conductual sobre el contexto familiar
- Orientación y apoyo a los padres con pautas de intervención en casa.
- Orientación específica a profesores

La formación especializada al profesorado se realiza en relación con las características del trastorno de TDAH y cómo tratarlo. Algunos autores han diseñado guías especiales para el profesorado con pautas de intervención en situaciones concretas (Kewley, 2011). Por otra parte, los programas de entrenamiento neurocognitivo han mostrado una aportación específica en la rehabilitación de habilidades tales como la memoria y la atención pero no tienen alcance en el tratamiento de otros síntomas del TDAH, por lo cual lo más razonable es implementarlos dentro de un plan terapéutico más amplio e integral (Miranda & Soriano, 2010).

2.4.3. Tratamiento Multimodal.

El tratamiento multimodal o integral es aquel que combina el tratamiento médico con la intervención psicológica, incluyendo el entorno de padres y educadores. Sin lugar a dudas en la actualidad el tratamiento multimodal es reconocido como la mejor manera de abordar el TDAH.

En los años 90s, el Instituto Nacional de Salud Mental y el Departamento de Educación de Estados Unidos, iniciaron un estudio clínico a gran escala denominado *Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD*, conocido más comúnmente como estudio MTA 7,8 (The MTA Cooperative Group., 1999). El propósito del MTA fue comparar cuatro grupos de niños que recibían cada uno una modalidad terapéutica distinta:

1. Grupo: tratamiento farmacológico optimizado: los niños de este grupo sólo recibieron tratamiento farmacológico con metilfenidato 3 veces al día (mañana, mediodía y tarde).
2. Grupo terapia combinada: los niños recibieron tratamiento farmacológico, más terapia conductual igual a la terapia conductual que recibieron los niños del grupo «terapia conductual».
3. Grupo tratamiento habitual: en este grupo, los niños seguían el tratamiento prescrito por su médico antes de ser incluidos en el estudio (la mayoría, con dos dosis de metilfenidato al día).
4. Grupo terapia conductual: los niños incluidos en este grupo sólo recibieron tratamiento con terapia conductual, tanto en el colegio durante todo el curso como durante las vacaciones. También se realizó entrenamiento a padres y profesores, terapia de grupo para padres y sesiones individuales de terapia individual.

Seguidamente se realizaron evaluaciones periódicas a los 3, a los 9 y a los 14 meses a partir del inicio del estudio. Los resultados obtenidos mostraron que los niños del grupo «tratamiento farmacológico optimizado» presentaban una significativa mejoría de los síntomas con respecto al grupo «terapia conductual». Por otra parte, el estudio concluyó con que no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo de «tratamiento farmacológico optimizado » y el grupo de «terapia combinada».

Posterior análisis de los resultados permitieron generar unas conclusiones adicionales al respecto:

1. El tratamiento realizado exclusivamente con metilfenidato, es más efectivo que el tratamiento psicológico exclusivo.
2. Los resultados terapéuticos obtenidos exclusivamente con metilfenidato no difieren, estadísticamente de los logrados con la modalidad combinación de metilfenidato y tratamiento psicológico (terapia combinada) de manera global. Sin embargo, los resultados también indican

que en ciertas áreas específicas tales como la autoestima y habilidades sociales la terapia combinada supera estadísticamente a la terapia farmacológica (The MTA Cooperative Group., 1999).

En 2004 el *MTA Cooperative Group* publicó un estudio de seguimiento realizado con el 93% de los participantes en el primer estudio en 1999. Los resultados concluyen que la terapia multimodal continúa siendo más efectiva que cada uno de los tratamientos por separado (The MTA Cooperative Group., 2004). Otros estudios también han encontrado mejoras significativas en el tratamiento multimodal (Conners et al., 2001; Satterfield, Schell, & Backs, 1987).

3. EL NEUROFEEDBACK EN EL TDAH

Diversos estudios han sugerido que el neurofeedback puede ser un tratamiento que ayuda a mejorar algunos de los síntomas del TDAH (Butnik, 2005; Gevensleben et al., 2009; Holtmann et al., 2004; Leins et al., 2007; Lubar et al., 1995; Monastra, 2005; Rossiter & La Vaque, 1995; Xiong et al., 2005). Adicionalmente, un meta-análisis que incluyó 15 estudios controlados (N= 1194) concluyó que la técnica de neurofeedback es eficaz y específica (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler, & Coenen, 2009). Sin embargo, hay investigaciones que cuestionan la eficacia de la técnica (Duric, Assmus, Gundersen, & Elgen, 2012).

Tal como se ha descrito en el primer capítulo, en neurofeedback, un protocolo hace referencia a la fijación y programación por parte del terapeuta o investigador, de las frecuencias cuya amplitud se pretende modificar durante el tratamiento.

El protocolo de entrenamiento theta-beta es probablemente el que más ha sido utilizado en los estudios de neurofeedback en pacientes con déficit de atención (Drechsler, Straub, Doehnert, et al., 2007; M. M. Lansbergen, van Dongen-Boomsma, Buitelaar, & Slaats-Willemse, 2011; Leins et al., 2007; Monastra V. J. et al., 2002; Rossiter & La Vaque, 1995). La principal tarea que se realiza con este protocolo consiste en que el sujeto aprenda a reducir la amplitud de la banda de frecuencias Theta (8-12Hz) y a incrementar la amplitud de la banda Beta (12-20Hz), (Lubar, 1997).

3.1. Estudios controlados

Aunque, como acabamos de señalar, el volumen de publicaciones en neurofeedback se ha incrementado en la última década, aún no se ha consolidado un volumen suficiente de estudios controlados que confirmen la eficacia del Neurofeedback como técnica válida de tratamiento del

TDAH. A continuación se describen los más relevantes estudios controlados realizados a partir de 1995.

En 1995 Rossiter y LaVaque publicaron una investigación en la cual compararon los resultados obtenidos aplicando neurofeedback y tratamiento con psicoestimulantes en 46 pacientes (edades entre 8 y 21 años) quienes se auto-seleccionaron para incluirse en una u otra modalidad terapéutica. Aunque las asignaciones no fueron aleatorias, no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos en las medidas pre-test relacionadas con la edad, sexo, inteligencia, o subtipo de TDAH. El grupo Neurofeedback recibió 20 sesiones durante un periodo de 3 meses; el grupo tratado con psicoestimulantes recibió dosis tanto de Metilfenidato como de Dextroanfetamina según la prescripción médica. Ambos grupos mostraron mejoría en los síntomas comportamentales cuyos resultados se basaron en el pretratamiento y postratamiento tanto de la Escala de Evaluación Conductual Infantil -*Behavior Assessment Scale for Children*-, realizada por las madres, como del Test de Ejecución Continua de Variables de Atención TOVA -*Tests Of Variables of Attention*-. Los resultados indicaron efectos positivos tanto para el grupo medicado como para el grupo Neurofeedback en la reducción de los síntomas (Rossiter & La Vaque, 1995).

En un estudio aleatorio llevado a cabo por Linden, Habib, y Radojevic (1996) con una muestra de 18 pacientes en edades entre 8 y 21 años con un grupo control, se evaluó la efectividad del Neurofeedback en el tratamiento del TDAH. El estudio incluyó un grupo tratamiento con Neurofeedback y un grupo control. El grupo de tratamiento con Neurofeedback se entrenó para suprimir frecuencias Theta (4-7 Hz) e incrementar las ondas Beta durante 40 sesiones en un período de 6 meses. Durante ese periodo ninguno de los dos grupos recibió medicación. Los resultados demostraron una significativa mejora en el grupo Neurofeedback con

respecto al grupo control en la reducción de conductas de inatención. Asimismo, se encontraron incrementos significativos en el Test de Inteligencia de Kaufman

En un estudio llevado a cabo con una muestra de 100 niños en edades entre los 6 y 19 años, Monastra y su equipo compararon los efectos del Ritalin y el EEG biofeedback (Neurofeedback) en los síntomas primarios del TDAH. Todos los sujetos participaron durante 12 meses en una intervención integral que incluía tratamiento farmacológico con Ritalin (Metilfenidato), asesoría a los padres y apoyo académico en la escuela. Cincuenta y uno (51) de los 100 niños recibieron entrenamiento con Neurofeedback basado en un protocolo consistente en incrementar las amplitudes en el rango de los 12-18 Hz y paralelamente disminuir las amplitudes en el rango de los 4-11 Hz en la línea media central de la corteza. Las evaluaciones pre y postratamiento incluyeron las Escalas de Evaluación de Trastorno por Déficit de Atención -*Attention Deficit Disorders Evaluation Scales*-; el *Tests Of Variables of Attention* y medida Cuantitativa Electroencefalográfica -*QEEG*²- de los cambios neurofisiológicos. Los resultados del estudio permitieron concluir que solamente los niños quienes mostraron cambios en el arousal cortical mostraron mejorías en las escalas de evaluación sin tomar Ritalin y que, estos cambios sólo se evidenciaron en los niños quienes recibieron entrenamiento Neurofeedback (Monastra V. J. et al., 2002).

Por otra parte Fuchs llevó a cabo un estudio con 34 niños diagnosticados con TDAH en edades comprendidas entre los 8 y 12 años. El estudio consistió en comparar la efectividad del tratamiento con Neurofeedback respecto al tratamiento con Metilfenidato. La asignación a los grupos se hizo en función de la preferencia de los padres de los niños por uno u otro tratamiento.

² El EEG cuantitativo (QEEG) ha sido definido como el procesamiento matemático de registros digitales EEG con el fin de destacar los componentes específicos de las ondas, transformar el EEG en un formato o dominio que aclare la información pertinente, o asociar resultados numéricos con los datos del EEG para su posterior revisión o comparación.

Al grupo Neurofeedback se le asignó una muestra de 22 sujetos y al grupo medicado una muestra de 12. Se utilizaron como instrumentos de medición el *Tests of Variables of Attention* y el *Attention Endurance Test*. Adicionalmente los dos grupos fueron evaluados con la *Iowa Conners Behavior Rating Scale* en su versión alemana. Los resultados obtenidos en todos los test manifestaron significativas mejorías en la sintomatología tanto para el grupo medicado como para el grupo Neurofeedback (Fuchs, Birbaumer, Lutzenberger, Gruzelier, & Kaiser, 2003).

En 2005 Xiong y colaboradores realizaron un estudio evaluando la efectividad de neurofeedback en una muestra de 60 niños diagnosticados con Trastorno por Déficit de Atención. Se utilizó como escala de medición el *Intermediate Visual and Auditory Continuous Performance Test (IVA-CPT)*. Después de 40 sesiones se observó una tasa de efectividad de neurofeedback del 91,6% basado en las mejoras observadas en las escalas de control de respuesta de atención del IVA-CPT (Xiong et al., 2005).

Drechsler y su equipo llevaron a cabo un estudio con una muestra total de 30 niños diagnosticados con TDAH, realizaron un estudio comparativo entre un grupo recibiendo neurofeedback y un grupo recibiendo terapia de grupo. Al finalizar el estudio se evaluaron los progresos mediante escalas de valoración de padres y profesores. Los resultados indicaron que los niños del grupo neurofeedback habían mejorado más que los niños que habían participado en la terapia de grupo, especialmente en los dominios de atención y cognición (Drechsler, Straub, Doehnert, et al., 2007).

Gevensleben y su grupo realizaron un estudio con una muestra de 102 niños diagnosticados con TDAH. Ellos compararon la eficacia del entrenamiento con neurofeedback (grupo experimental) con el entrenamiento en habilidades atencionales mediante un programa computarizado (grupo control). Se llevó a cabo una medida comparativa pre y post de las

valoraciones de padres y profesores acerca de conductas observadas de los niños. Los resultados indicaron que las mejoras observadas en el grupo que recibió entrenamiento neurofeedback fueron superiores a las del grupo control (Gevensleben H. et al., 2009).

Ali Nazari y colaboradores realizaron un estudio con 26 niños diagnosticados con TDH y 13 niños participantes en el grupo control. El grupo de 26 niños se dividió en dos grupos de 13 niños, uno de los grupos recibió entrenamiento con neurofeedback y el otro fue tratado con metilfenidato. Los resultados reflejaron mejoras en ambos grupos con respecto al grupo control. El grupo medicado fue levemente superior al grupo neurofeedback pero la diferencia no fue significativa. Los autores concluyen que el neurofeedback mejora aspectos conductuales y funciones cognitivas en niños con TDAH y que podría ser un tratamiento alternativo para casos de no respondedores o de respuesta parcial a la medicación así como una respuesta para aquellos padres que no están a favor de la medicación (Nazari, Querne, De Broca, & Berquin, 2011).

En resumen, entre 1995 y 2011 se realizaron ocho estudios controlados que sugieren la eficacia del Neurofeedback como tratamiento del TDAH, en general en estos estudios se ha utilizado un protocolo común (incrementar beta – disminuir theta, alfa o ambas). Cabe destacar que el estudio realizado por Monastra tiene un mayor alcance explicativo sobre el mecanismo de acción del Neurofeedback, siendo destacable el hecho de que a diferencia del tratamiento con Metilfenidato, la mejoría de los síntomas se mantiene mientras los niños no están recibiendo tratamiento. Sin embargo, existe un común acuerdo en las conclusiones de la mayoría de autores en que es necesario continuar investigando y realizando replicas para establecer la eficacia y alcance del Neurofeedback así como sus limitaciones. La siguiente tabla resume las investigaciones mencionadas anteriormente (ver Tabla 8)

Tabla 8. Algunos estudios controlados sobre la efectividad del Neurofeedback en el tratamiento del TDAH entre 1995 y 2011

Autor	Diagnóstico	N	Conclusiones
Rossiter y LaVaque (1995)	Niños y adultos Dx* TDAH (8-21 años)	46	Efectos positivos tanto para el grupo medicado como para el grupo Neurofeedback en la reducción de los síntomas.
Linden, et. al (1996)	Niños Dx TDAH (5-15 años)	18	Significativa mejora en el grupo Neurofeedback con respecto al grupo control en la reducción de conductas de inatención.
Monastra, y George (2002)	Niños Dx TDAH (6-19 años)	100	Solamente los niños tratados con Neurofeedback mostraron cambios en el arousal cortical y mostraron mejorías en las escalas de evaluación sin tomar medicación.
Fuchs, et. al (2003)	Niños Dx TDAH (8-12 años)	34	Significativas mejorías en la sintomatología tanto para el grupo medicado como para el grupo Neurofeedback.
Xiong et.al. (2005)	Niños Dx TDAH (>6 años)	60	Mejora significativa en las escalas de control de respuesta de atención del Intermediate Visual and Auditory Test (IVA).
Drechsler et al. (2007)	Niños Dx TDAH (9-11 años)	17	Mejoras significativas respecto al grupo control según valoración de padres y profesores.
Gevensleben et al (2009)	Niños Dx TDAH (8-12 años)	102	Mejoras observadas en el grupo que recibió entrenamiento neurofeedback fueron superiores a las del grupo control.
Ali Nazari et al (2011)	Niños Dx TDAH (7-12 años)	26	Neurofeedback mejora aspectos conductuales y funciones cognitivas en niños con TDAH y podría ser un tratamiento alternativo para casos de no respondedores o de respuesta parcial a la medicación.

* Dx = Diagnosticados

3.2. Procedimiento de intervención con Neurofeedback

Para llevar a cabo un tratamiento con neurofeedback se deben tener en cuenta algunos aspectos importantes que garanticen la correcta ejecución de la técnica. A continuación se describe una típica secuencia de pasos a realizar tanto antes como durante la intervención con neurofeedback:

3.2.1. Identificación de la necesidad del paciente y de la viabilidad de la intervención.

El primer paso para iniciar una intervención con neurofeedback en casos de TDAH consiste en concretar una entrevista con el paciente o con los padres de este cuando se trate de menores. El objetivo de la entrevista es determinar si el uso de neurofeedback procede con respecto a las necesidades del paciente. A partir de la historia clínica elaborada durante la entrevista y de informes adicionales que se pudieran obtener, tales como evaluaciones diagnósticas previas de TDAH o electroencefalogramas, se determina si un caso se ajusta al entrenamiento con neurofeedback. Cuando se dispone de un informe EEG se puede indagar si éste describe algún tipo de anormalidad en una o más frecuencias (por ejemplo exceso de ondas lentas). Lamentablemente no todos los informes EEG emitidos por los neurólogos aportan esta información debido a que el propósito de esta medición es distinto en neurología; por ejemplo, puede ser utilizado como herramienta diagnóstica diferencial para detectar epilepsias. No obstante, si no se dispone de esta información complementaria pero se cuenta con un diagnóstico previo de TDAH, entonces es factible trabajar bajo la hipótesis de estudios científicos previos, presumiendo inicialmente un predominio de ondas lentas (Drechsler, Straub, Doehnert, et al., 2007; Levesque, Beauregard, & Mensour, 2006; Xiong et al., 2005), pero teniendo siempre una hipótesis alternativa que el paciente puede potencialmente pertenecer a otro perfil diferente de EEG en el que se presente una anormalidad en las frecuencias beta o alfa (Clarke, Barry, McCarthy, et al., 2002; Hobbs, Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2007).

Cuando se trate de personas que acuden a solicitar el entrenamiento con neurofeedback no con el fin superar un déficit sino para potenciar sus niveles de atención, entonces se presume normalidad en el EEG y en estos casos se toman como referencia los protocolos utilizados en estudios previos de neurofeedback realizados con estudiantes, músicos o deportistas sin

patologías asociadas (Egner, Zech, & Gruzelier, 2004; Gruzelier, 2013; Gruzelier, Foks, Steffert, Chen, & Ros, 2011; Ros et al., 2009; T. Thompson, Steffert, Ros, Leach, & Gruzelier, 2008; Vernon et al., 2003). Este tipo de entrenamiento con neurofeedback se denomina “peak performance” o de alto rendimiento.

3.2.2. Definición del protocolo a utilizar.

Un protocolo en términos de EEG Biofeedback hace referencia a la configuración de las frecuencias cuyas amplitudes se pretenden potenciar o inhibir, así como de los tiempos y el tipo de feedback auditivo y visual que recibirá el paciente. La elección del protocolo a utilizar en la intervención con neurofeedback está determinada por el tipo de diagnóstico que tenga el paciente. Así, por ejemplo, en un caso de un niño diagnosticado con déficit de atención usualmente se suele implementar un protocolo Theta/Beta en el que se pretende reducir la banda theta e incrementar la banda beta. Otro protocolo alternativo en este caso podría ser el protocolo denominado Ritmo Sensorio Motor (RSM) con el que se busca incrementar la amplitud de Low-Beta (12-15 Hz) e inhibir la de frecuencias delta o theta (Collura, Thatcher, & Smith, 1999).

3.2.3. Definición de la región o regiones corticales.

El profesional que aplique la técnica de neurofeedback deberá predeterminar sobre cuál o cuáles localizaciones (*sites*) del cerebro se pretenden implementar en el protocolo de condicionamiento operante EEG Biofeedback en función del trastorno a tratar. Para la correcta ubicación de cada posición cortical es preciso basarse en el Sistema Internacional 10/20 (ver Figura 3) que es el sistema que se suele utilizar tanto en el ámbito clínico como en la investigación (Reilly, 2005). Este sistema se basa en la relación entre la ubicación de un electrodo y la zona subyacente de la corteza cerebral. Los parámetros "10" y "20" se refieren al hecho de que los electrodos están distribuidos un 10% o un 20% de la distancia total de todos los

puntos del cráneo. Las distancias reales entre electrodos adyacentes son ya sea 10% o 20% de la distancia total de delante hacia atrás o hacia la derecha-izquierda del cráneo. Cada posición es usualmente referenciada con una letra y un número. Las letras F, T, P y O se corresponden con los lóbulos cerebrales frontal, temporal, central, parietal y occipital, respectivamente y los números hacen referencia al hemisferio. Se utiliza también la letra C para referenciar la parte central del cerebro y la letra “z” se refiere a la línea media del cerebro. Los números pares (2,4,6,8) asocian el electrodo a posiciones en el hemisferio derecho, mientras que los números impares (1,3,5,7) hacen referencia a posiciones en el hemisferio izquierdo (Tatum, 2007).

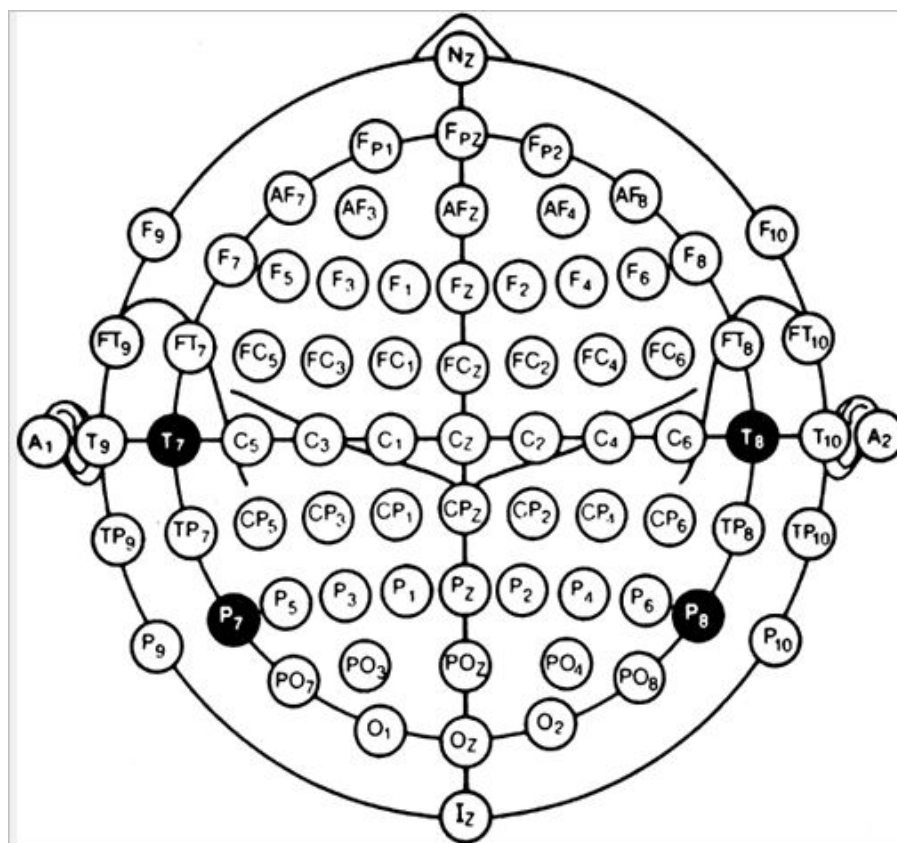


Figura 3. Representación del Sistema Internacional 10/20. Fuente: “Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields” 2005.

En el caso del TDAH se deben considerar las regiones corticales relacionadas con la atención (Lubar, 1997) y considerar las regiones corticales utilizadas en estudios previos de

Neurofeedback en casos de Trastorno por Déficit de Atención (Barnea, Rassis, & Zaidel, 2005; Lubar et al., 1995; Monastra et al., 2005; Roman R., 2011)

3.2.4. Condiciones Ambientales.

Se deberá disponer de un espacio de intervención en el que se reduzcan al máximo los estímulos externos tanto auditivos como visuales que puedan afectar la sesión terapéutica. No conviene que haya más personas en el espacio de la sesión, salvo por circunstancias especiales y por periodos de corta duración. Por otra parte, aunque en la actualidad los dispositivos utilizados para neurofeedback son cada vez más efectivos en el registro de los datos EEG, se deberá evitar en la sala de entrenamiento la activación de dispositivos que generen pulsos o electromagnetismo

3.2.5. Comprobación del equipo y materiales.

Antes de iniciar cada sesión de neurofeedback el terapeuta debe asegurarse que tiene todos los elementos necesarios para realizar idóneamente la sesión. Deberá comprobar previamente el funcionamiento tanto del dispositivo decodificador analógico digital, como del hardware necesario para generar la interfaz gráfica. Deberá así mismo comprobar que tiene los electrodos necesarios tanto los de registro en cuero cabelludo como los de masa para colocar en el lóbulo de la oreja. El gel conductor deberá estar siempre disponible y sin éste no deberá iniciarse nunca una sesión. También es recomendable disponer de un material de limpieza y de una paletilla que se pueda usar para raspar alguna zona del cuero cabelludo en determinadas circunstancias en las que no se pueda realizar un registro fiable debido a barreras que impiden la conductancia; usualmente se debe a células muertas o material externo que se encuentra sobre el cuero cabelludo.

3.2.6. Colocación de electrodos y montaje EEG.

Completadas las anteriores fases se procede a la colocación de los electrodos en el cuero cabelludo del paciente y a conectar el dispositivo de amplificación con el software de registro EEG (ver Figura 4).

Para el registro de la señal EEG en protocolos que requieran un canal se recomienda utilizar un montaje de tipo monopolar o referencial el cual consiste en utilizar dos electrodos para el registro. El primer electrodo se coloca en el punto que queremos registrar de acuerdo al sistema internacional 10/20, por ejemplo Cz (*vertex*), este electrodo será denominado Activo. El segundo electrodo se sitúa en un punto próximo al electrodo activo (A), por ejemplo Fz, F4, F3 y se denomina Electrodo de Referencia (R). Este tipo de montaje resulta muy ventajoso debido a que al calcular la diferencia de amplitud nos permite eliminar el ruido común a los dos inputs (Greenfield, 2009).

Figura 4. Interfaz de programación del montaje EEG

Durante la colocación de los electrodos será necesario utilizar el gel conductor y pasta conductora para el electrodo a tierra que se ubicara en la posición A1 o A2 correspondiente al lóbulo izquierdo y derecho respectivamente. Se deberá verificar la impedancia de la señal registrada; la impedancia es una medida de la oposición del circuito a la corriente que proviene del cerebro. Como criterio de seguridad se debe mantener una impedancia por debajo de 8 Kilo Ohmios. En la actualidad hay dispositivos que tienen integrado un medidor de impedancia y que no prosiguen con el registro hasta que no se haya limpiado la señal emitiendo una alarma sonora y visual intermitente.

3.2.7. Fijación de los filtros de paso.

Desde la interfaz gráfica del software se deberán fijar filtros de paso bajo y alto para la señal que se pretende registrar. Usualmente para un programa de entrenamiento con neurofeedback es suficiente con un filtro entre 1 y 40 Hz. Se debe ajustar el filtro supresor de ruido de origen eléctrico o filtro *nocht*, en 50Hz que es el que corresponde a Europa (ver Figura 5). Así mismo se tiene la posibilidad de asignar valores personalizados a cada una de las bandas de frecuencias EEG (Collura, 2000).

The screenshot shows a configuration window for a neurofeedback system. It contains several sections for setting up the EEG recording and processing parameters. The 'EEG Channels' section has radio buttons for 'One', 'Two', 'Four', 'nIR HEG', and 'pIR HEG or TEMP'. The 'Software Digital Filter Order' section has radio buttons for orders 1 through 10, with a note that lower order is faster and higher order is more selective. The 'Sum-Channel Mode' section has radio buttons for 'ON' and 'OFF'. The '4-channel Sum Method' section has radio buttons for 'Split' and 'Combine'. The 'Save EEG to Disk' section has radio buttons for 'ON' and 'OFF'. The 'Amplitude Scale' section has radio buttons for 'Peak-to-Peak' and 'RMS'. The 'Artifact Threshold' section has a text input field set to '240' and the unit 'microvolts'. The 'Software Notch Filters' section has checkboxes for '60 Hz Notch Filter' and '50 Hz Notch Filter', both of which are checked. The 'EEG Data Sampling Rate' section has radio buttons for '120 sps' and '256 sps'. The 'COM Port Select' section has a text input field for the COM port number, set to '3'. There is a button labeled 'Search this PC for Available COM Ports'. At the bottom, there are three buttons: 'Cancel', 'Electrodes & Trainee Info', and 'OK'.

Figura 5. Interfaz para la fijación de los filtros de paso

3.2.8. Configuración del protocolo.

Una vez conectados los electrodos, éstos detectarán la actividad neuroeléctrica mediante el dispositivo amplificador y convertidor analógico digital que se encarga de pasar la señal al software encargado del registro de las respuestas -señales EEG- y de emitir los estímulos en tiempo real -biofeedback-. Se deberá programar el software del sistema con la información adquirida en los puntos 2 y 3 referente al protocolo que se pretende ejecutar y a las zonas corticales en las que se ubicarán los electrodos. Igualmente deben programarse el número de

sesiones, la duración de cada sesión y la duración de cada uno de los marcos temporales de entrenamiento –*runs*– que componen cada sesión. Así mismo se deberá configurar la duración de la respuesta -umbral temporal- que se utilizará como criterio para la presentación del estímulo.

3.2.9. Presentación de la tarea al sujeto.

Una vez se haya completado la programación y habiendo registrado al paciente en la aplicación informático, se comprobará finalmente que las conexiones de los electrodos se mantienen correctamente mediante los sensores de impedancia y se procede a la conexión del sistema.

Una de las grandes bondades del neurofeedback y quizás la razón por la cual resulta atractivo y motivante no sólo para los niños y adolescentes sino también para los adultos, es que dispone de interfaces gráficas que convierten las frecuencias electroencefalográficas en juegos digitales. Esto hace que la tarea que debe realizar el sujeto resulte amigable y con sentido para éste, consiguiendo de esta manera que el paciente ejecute la tarea atentamente por periodos de hasta más de 30 minutos.

Los juegos usualmente se componen de varios niveles que son susceptibles de ser alcanzados en mayor o menor tiempo; de esta manera, se le propone al paciente la tarea o reto de lograr en cada juego el mayor progreso en el menor tiempo posible. En el caso concreto del uso del neurofeedback con un protocolo Theta/Beta para déficit de atención se le explica adicionalmente al participante que para conseguir este objetivo debe realizar dos sencillas tareas: 1) Permanecer atento a los movimientos específicos del juego que se le presenta, al tiempo que intenta influir mentalmente en la velocidad con que se ejecuta el juego, emitiendo mentalmente “órdenes” o “dirigiendo” al objeto digital que protagoniza el juego. 2) Deberá permanecer lo más relajado y tranquilo posible al mismo tiempo que atiende a la evolución del juego.

Conviene favorecer el estado de relajación de paciente sugiriendo un uso adecuado de la respiración que se puede guiar mediante una técnica diafragmática. También, y no menos importante, se debe hacer hincapié en el control inhibitorio de posibles movimientos corporales innecesarios y su incidencia en la evolución y progreso del juego.

De esta manera se consigue que el sujeto asimile de forma clara y progresiva la idea de que se encuentra realmente conectado con lo que ve y escucha durante la sesión y que según consiga mantener adecuadamente esta relación, avanzará en los niveles de cada juego y posteriormente hacia otros nuevos juegos; es decir, entra en una clara puesta en práctica de condicionamiento operante. En la práctica este aprendizaje se experimenta de forma rápida y usualmente queda entendido a partir de la primera sesión; sin embargo, usualmente son necesarias varias sesiones para conseguir plena autonomía en cada una de estas tareas.

3.2.10. Monitorización del sistema.

Durante el transcurso de la sesión, el practicante de neurofeedback deberá permanecer pendiente del correcto funcionamiento del sistema, atento a cualquier señal de interferencia o desconexión y a resolverla. Deberá estar especialmente atento a los indicadores de impedancia y al correcto funcionamiento de la interfaz gráfica acorde al programa establecido para ese paciente.

3.2.11. Monitorización del paciente.

Es preciso también estar atento(a) a la manera como interactúa el paciente con la interfaz del software de neurofeedback con el fin de evaluar recurrentemente el cumplimiento de las dos premisas iniciales de la tarea. De esta manera, la postura corporal y los movimientos del paciente, sean estereotipados o no, permitirán al terapeuta ayudar a éste a mejorar su aprendizaje de autorregulación neuronal.

De igual manera, la interfaz del juego mantiene informados en tiempo real no solamente al paciente sino también al terapeuta acerca de cómo el paciente está respondiendo al protocolo de entrenamiento tanto a nivel intra-sesión como durante las diferentes sesiones del programa de entrenamiento.

SEGUNDA PARTE:

ESTUDIO EMPIRICO

4. MÉTODO

Este estudio pretende verificar la hipótesis de la eficacia del uso del protocolo Theta/Beta de neurofeedback en la mejora de aspectos atencionales en un grupo de niños diagnosticados con Trastorno por Déficit de Atención.

4.1. Objetivos

- 1) Analizar si el grupo que recibió entrenamiento con Neurofeedback aprendió a autorregular sus bandas Theta/Beta de acuerdo al protocolo utilizado.
- 2) Contrastar si después del entrenamiento se observan diferencias entre las medidas del test de ejecución continua IVA/CPT en el grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback.
- 3) Describir la curva de aprendizaje grupal durante el entrenamiento con neurofeedback para cada una de las bandas de frecuencias entrenadas.
- 4) Analizar si existen diferencias en la respuesta al entrenamiento con el protocolo Theta/Beta entre los subtipos predominantemente inatento y predominantemente hiperactivo.
- 5) Evaluar si las puntuaciones en el IVA/CPT obtenidas por el grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback se correlacionan con el grado de auto-regulación neuronal del ratio theta/beta.

4.2. Participantes

61 niños reclutados a través de la Asociación de Niños con Síndrome de Hiperactividad y Déficit de Atención de Madrid (A.N.S.H.D.A.) participaron en el estudio. De ellos 22 eran niñas (edad media 11,94 años) y 39 niños (edad media 11,72 años). Los participantes se asignaron a los grupos aleatoriamente de acuerdo con el orden de inscripción en el estudio. Todos los

participantes estaban medicados y mantuvieron el mismo tratamiento farmacológico con metilfenidato durante el desarrollo del estudio. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión para los participantes que formaron el grupo de entrenamiento con neurofeedback:

- Edad entre 7 y 17 Años
- Tener un diagnóstico formal previo de TDAH
- Cociente Intelectual (CI) > 80
- Ninguna enfermedad neurológica diagnosticada
- Consentimiento informado de los padres

Los padres de todos los niños fueron informados mediante una entrevista personal acerca de su derecho a poner fin a su participación en cualquier momento durante el estudio. Se requirió el consentimiento de los padres por escrito y firmado antes iniciar el entrenamiento. El diagnóstico de TDAH y el CI de los niños seleccionados para participar en el estudio fueron proporcionados por la A.N.S.H.D.A. No se realizaron evaluaciones adicionales con propósito diagnóstico.

El estudio fue aprobado por la junta directiva y comité de ética de la Asociación de Padres de Niños con Síndrome de Hiperactividad y Déficit de Atención (A.M.S.H.D.A.) de Madrid y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2008).

4.3. Materiales y procedimiento

4.3.1. BASC. Sistema de Evaluación de la Conducta en Niños y Adolescentes

Se aplicó el Test BASC o Sistema de Evaluación de la conducta en niños y adolescentes, exclusivamente a los participantes que recibieron entrenamiento con neurofeedback, con el único objetivo de identificar y agrupar los casos con predominio inatento y con predominio hiperactivo respectivamente. La evaluación se realizó recurriendo a tres fuentes: padres, tutores y el propio niño según lo establecido por la prueba.

4.3.2. Test de Ejecución Continua Integrado Visual y Auditivo (IVA).

El *Integrated Visual and Auditory CPT* -IVA/CPT- es un test estandarizado para su aplicación informatizada que fue desarrollado para evaluar la respuesta inhibitoria y los niveles de atención (Sandford & Turner, 1994). La prueba dura aproximadamente trece minutos y su tarea principal presenta 500 elementos de patrones visuales y auditivos.

El IVA/CPT está compuesto por dos grandes escalas completas: 1) La Escala Completa de Control de Respuesta que se compone a su vez de las subescalas: prudencia, consistencia y resistencia y 2) La Escala Completa de Atención que se compone de las subescalas: vigilancia, enfoque y velocidad.

El IVA/CPT fue utilizado en este estudio como herramienta para medir las diferencias entre los resultados obtenidos antes y después del entrenamiento con neurofeedback. Se realizaron dos medidas a todos los participantes con el IVA/CPT: 1) Antes del inicio del entrenamiento con neurofeedback y 2) al final del entrenamiento con neurofeedback. Los niños y niñas participantes en el estudio fueron instruidos para hacer clic en el ratón solamente cuando vieran o escucharan un "1" y no hacer clic (inhibir) cuando vieran o escucharan un "2". Los informes de los resultados del IVA/CPT se presentan de forma gráfica y numérica permitiendo calcular los cambios en las puntuaciones de cociente entre dos test IVA/CPT con el fin de evaluar los efectos del tratamiento.

4.3.3. Registro de frecuencias EEG.

Los datos continuos tanto para los registros EEG pre y post entrenamiento, como para el entrenamiento con neurofeedback, se obtuvieron utilizando el Sistema *BrainMaster Atlantis II* - *Brain Master Technologies Inc.*-. Este sistema realiza la conversión analógico-digital mediante el

uso de filtros de cuadratura para todas las operaciones de filtrado interno. El filtro de paso bajo es un tipo de filtro *Butterworth*, que actúa como un filtro de Respuesta Infinita al Impulso. Este es un filtro muy estable, con un mínimo de sobreimpulso y una excelente respuesta transitoria, lo cual permite una rápida y eficaz auto-regulación neuronal en tiempo real. Este filtro proporciona una atenuación de 36 dB por octava, a una velocidad de muestreo de 256 muestras / segundo y un filtro de paso de banda de 1 a 40 Hz.

Realizamos dos registros en línea base de la potencia EEG (ojos abiertos) a todos los niños participantes. En el caso del grupo experimental el primer registro se realizó antes del comienzo del entrenamiento neurofeedback y el segundo registro se realizó 12,5 semanas después, al final de última sesión de entrenamiento. En el grupo control se dejó también un periodo de tiempo de 12,5 semanas entre el registro pre y el registro post. Adicionalmente para el grupo experimental se realizaron registros en tiempo real de las frecuencias EEG entrenadas. Se calculó el promedio individual de en cada banda y posteriormente se agruparon los promedios de todos los participantes en ejecuciones (*run*) con un marco temporal de 60 Seg. Utilizamos un canal de salida en montaje referencial con electrodo activo en CZ; referencia en FZ y tierra en A1 - Sistema Internacional 10-20-. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5k Ω . La localización cortical CZ fue elegida por dos razones: por una parte, diversos estudios han encontrado en esta localización resultados significativos asociados con el TDAH (Arns et al., 2009)). Por otra parte consideramos apropiado utilizar CZ porque su ubicación se encuentra relativamente libre de movimientos oculares y de artefactos de tipo electromiograma (EMG) en comparación con otros sitios más cercanos a los ojos y mandíbulas. Esto resulta ser un aspecto conveniente a tener en cuenta en el entrenamiento con niños con TDAH. No se utilizó registro de electro-oculograma

(EOG) ni EMG debido a que el software de registro EEG utilizado tiene integrados filtros (120 μ V) que detectan y excluyen las señales que sobrepasan el umbral, excluyendo artefactos EOG y EMG. No obstante, antes del análisis realizamos inspección visual de los datos para confirmar la ausencia de anormalidades y artefactos que en el caso de ser encontradas se excluirían de los datos de análisis.

4.3.4. Protocolo de Entrenamiento con Neurofeedback.

El entrenamiento con neurofeedback lo realizamos en una habitación aislada y sin interferencias. Todos los niños participantes en el estudio recibieron dos sesiones semanales de Neurofeedback de 25 minutos de duración cada una durante doce semanas y media, hasta completar un total de 25 sesiones. Para la decisión del número de sesiones y la duración de las mismas, tuvimos en cuenta los criterios utilizados por otros estudios previos (Bakhshayesh, Hänsch, Wyschkon, Javad, & Esser, 2011; Drechsler, Straub, Doehnert, et al., 2007; Fuchs et al., 2003; Heinrich, Gevensleben, & Strehl, 2007; Rossiter & La Vaque, 1995).

Colocamos un electrodo activo en Cz con referencia a A1, impedancia $\leq 5k\Omega$ y con tasa de muestreo de 256 muestras/segundo. El protocolo de entrenamiento neurofeedback consistió en incrementar la banda beta (12-18 Hz) y reducir la banda theta (4-8 Hz).

La interfaz de entrenamiento neurofeedback se presentó a los participantes en el monitor del ordenador en forma de 8 diferentes tipos de juegos digitales sincronizados con el protocolo de entrenamiento prefijado. Estos juegos se enseñaron de forma progresiva a todos los participantes del grupo NF durante el transcurso de las 25 sesiones de entrenamiento, con el propósito de mantener la motivación de los niños durante todo el tiempo que duró el entrenamiento. Fijamos un criterio de recompensa global de un punto por cada 500 milisegundos de duración de la respuesta del sujeto mientras cumplía el protocolo. Todos los juegos tenían visible una pequeña

ventana en la parte superior derecha del monitor que le indicaba al sujeto su puntuación alcanzada en tiempo real, este estímulo visual estaba sincronizado con un estímulo auditivo que se escuchaba por el altavoz. Cada vez que el sujeto cumplía simultáneamente las condiciones de la tarea: 1) reducir theta y 2) incrementar beta, los juegos evolucionaban –se avanzaba más rápido–, la puntuación se aumentaba y al mismo tiempo el altavoz producía el feedback auditivo. El total de participantes (N=61), se dividió en dos grupos: 1) el grupo de entrenamiento con neurofeedback (N=40) y 2) el grupo control (N= 21). Para el análisis comparativo de los resultados por subtipos se aplicaron los cuestionarios para padres y profesores del BASC a todos los participantes del estudio (N= 61) con el propósito de identificar el tipo predominante de déficit de atención. Se excluyeron los casos que no mostraron un tipo predominante. Después del filtro se incluyeron para este análisis a 50 niños y niñas diagnosticados como TDAH: 14 formaron un grupo control y 36 el grupo experimental (16 subtipo inatento y 20 subtipo hiperactivo).

4.4. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de todas las medidas se utilizó el paquete de software estadístico SPSS Versión 20. Para evaluar el efecto del tratamiento con respecto a las medidas del test IVA/CPT se compararon las puntuaciones medias de los grupos experimental y control mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas. Este primer estudio se completó con un análisis de regresión para evaluar la relación entre entrenamiento y mejora de las puntuaciones en el IVA/CPT en función de que hubiesen obtenido una mejor auto-regulación neuronal del ratio theta/beta. Finalmente, mediante Análisis de Varianza (ANOVA) de medidas repetidas se puso a prueba si factores como el tipo de TDAH, el tipo de medicación o su interacción estaban relacionados con el éxito en el entrenamiento en Neurofeedback. En los casos en los que la *t* de

student mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < .05$) entre las medidas pretratamiento y postratamiento, se calculó el tamaño de efecto de Cohen: $d = M / SD$. Tuvimos en cuenta el siguiente criterio de interpretación: pequeño: $d=0,20$ a $0,50$; medio: $d = 0,50$ a $0,80$ y grande: $d \geq 0,80$ (Cohen, 1998). Con el propósito de evitar sobreestimar el tamaño del efecto utilizamos la desviación estándar (DE) del test en lugar de la DE de las diferencias entre las medidas pre y post (Dunlap, Cortina, Vaslow, & Burke, 1996).

4.5. Resultados.

4.5.1. Diferencias Theta/Beta Grupo Neurofeedback vs Control

En primer lugar analizamos las diferencias en las bandas Theta y Beta y en el ratio Theta/Beta entre las medidas pretratamiento y postratamiento en ambos grupos.

Los resultados de la prueba t de muestras relacionadas indicaron que el grupo control no presentó diferencias significativas entre las medidas pre y post en la banda Theta $t(20) = 0.033$, $p = .974$ y tampoco en la banda Beta $t(20) = 0.563$, $p = .580$. De igual manera tampoco fue significativa la diferencia de medias del ratio Theta/Beta $t(20) = 0.257$, $p = .800$.

En cuanto al Grupo Neurofeedback, la prueba t reflejó diferencias significativas en la medida pre y post tanto de la de la banda Theta $t(39) = 3.157$, $p < .001$; $d = 0.45$, como de la banda Beta $t(39) = 6.055$, $p < .001$; $d = 0.74$. También se observaron diferencias significativas en el ratio Theta/Beta $t(39) = 5.543$, $p < .001$; $d = 0.62$

4.5.2. Análisis de regresión

Para conocer cómo se produjo el aprendizaje del control del ratio Theta/Beta realizamos un análisis de regresión lineal, para evaluar si el aprendizaje durante las 25 sesiones fue progresivo y gradual. Los análisis se realizaron sobre los 25 minutos que duraba cada sesión, tomando los promedios de actividad (*run*) por unidad de tiempo (un minuto) en cada una de las sesiones.

En la Figura 6, podemos observar cómo el aprendizaje para el control del ratio Theta/Beta se adquiere modificando la actividad de ambas bandas conforme a los patrones esperados de reducción de Theta e incremento de Beta. La bondad de ajuste al modelo lineal fue buena para la banda Theta ($R^2 = .478$; $p < .001$; $y = 15.503 - 0.040x$), y excelente para Beta ($R^2 = .745$; $p < .001$; $y = 10.703 + 0.067x$), así como para el ratio Theta/Beta ($R^2 = .736$; $p < .001$; $y = 2.079 - 0.020x$).

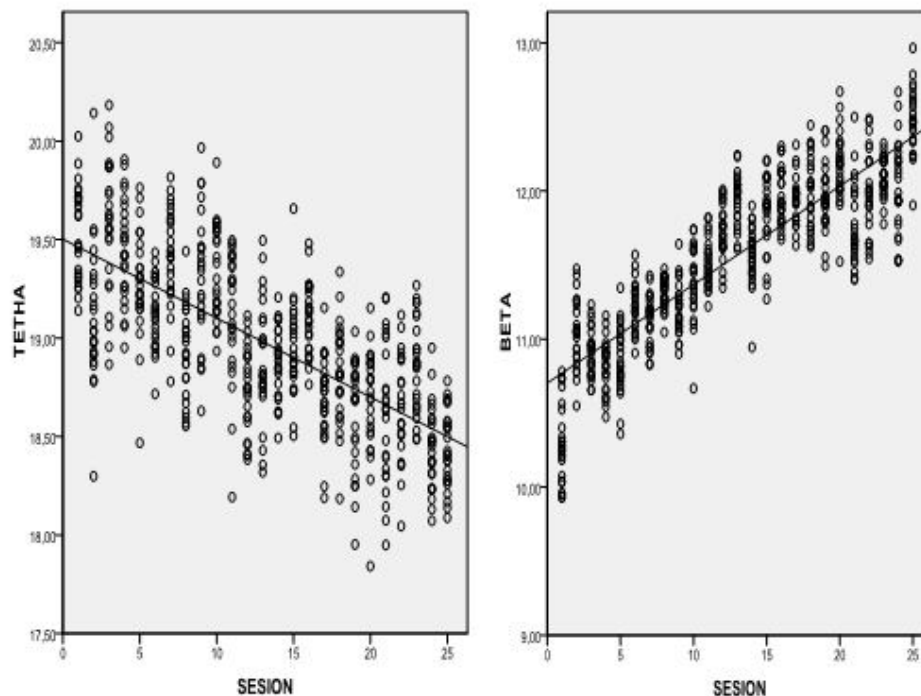


Figura 6. Puntuaciones medias de las bandas Theta y Beta en las 25 sesiones de entrenamiento

4.5.3. IVA /CPT antes y después del entrenamiento

En la Tabla 9 presentamos los resultados obtenidos en las pruebas de t comparando las medidas del IVA/CPT para el grupo control tomadas antes y después de haber entrenado al grupo experimental con neurofeedback. El test de muestras relacionadas indica que no se observaron diferencias significativas entre puntuaciones pretratamiento y postratamiento ni en la Escala Completa de Control de Respuesta, ni en la Escala Completa de Atención. Tampoco se observaron diferencias en las puntuaciones de las subescalas que componen las modalidades de atención auditiva y atención visual, con la única excepción de la Subescala de Resistencia Visual que registró resultados significativos $t(20) = -2.710, p = .013; d = -0.58$.

Tabla 9. Prueba t de muestras relacionadas IVA/CPT del grupo control

Escala	Media*	Desviación típica	T	Significación
Escala Completa de Control	-1.38	12.69	-0.499	0.623
Control de respuesta auditiva	-0.62	12.68	-0.224	0.825
Control de respuesta visual	-2.43	15.17	-0.734	0.472
Escala Completa de Atención	1.38	24.02	0.264	0.795
Atención auditiva	2.19	24.13	0.416	0.682
Atención visual	0.81	24.96	0.149	0.883
Prudencia auditiva	0.10	11.66	0.037	0.971
Consistencia auditiva	2.76	12.34	1.026	0.317
Estamina auditiva	-5.10	11.62	-2.010	0.058
Prudencia visual	-3.33	16.98	-0.899	0.379
Consistencia visual	6.19	17.61	1.611	0.123
Resistencia visual	-7.38	12.48	-2.710	0.013
Vigilancia auditiva	-0.86	35.33	-0.111	0.913
Enfoque auditivo	2.05	8.23	1.140	0.268
Velocidad auditiva	3.52	12.06	1.339	0.195
Vigilancia visual	-1.95	31.36	-0.285	0.778
Enfoque visual	0.67	20.11	0.152	0.881
velocidad visual	1.29	9.10	0.647	0.525

* Diferencia media entre pre y post tratamiento

Respecto al grupo Neurofeedback, los resultados obtenidos con la prueba t para muestras relacionadas indican que en la Escala Completa de Control de Respuesta no se observaron diferencias significativas entre las medidas pre y post para este grupo (Ver Tabla 10). No obstante, se observó que la subescala de Control de Respuesta Auditiva reflejó una diferencia significativa entre la medida pretratamiento y postratamiento $t(39) = 2.461$, $p = .018$; $d = 0.30$ que podría estar relacionada con los resultados igualmente favorables obtenidos en la subescala de Prudencia Auditiva $t(39) = 2.207$, $p = .033$; $d = 0.30$. De las tres subescalas que componen la subescala de Control de Respuesta Visual sólo la subescala de Consistencia Visual obtuvo resultados estadísticamente significativos $t(39) = 2.203$, $p = .034$; $d = 0.34$.

Tabla 10. Prueba t de muestras relacionadas IVA/CPT grupo Neurofeedback

Escala	Media*	Desviación típica	t	Significación
Escala Completa de Control	4.60	15.55	1.871	0.069
Control de respuesta auditiva	4.15	10.66	2.461	0.018
Control de respuesta visual	3.80	21.82	1.101	0.277
Escala Completa de Atención	10.68	22.77	2.965	0.005
Atención auditiva	10.93	24.44	2.827	0.007
Atención visual	8.95	23.83	2.375	0.023
Prudencia auditiva	5.40	15.47	2.207	0.033
Consistencia auditiva	2.25	11.38	1.251	0.219
Resistencia auditiva	0.70	11.27	0.393	0.696
Prudencia visual	1.00	21.78	0.290	0.773
Consistencia visual	6.15	17.66	2.203	0.034
Resistencia visual	0.42	28.66	0.094	0.926
Vigilancia auditiva	15.55	37.32	2.635	0.012
Enfoque auditivo	-0.07	10.74	-0.044	0.965
Velocidad auditiva	6.72	13.50	3.151	0.003
Vigilancia visual	6.63	24.19	1.732	0.091
Enfoque visual	8.88	22.40	2.506	0.016
velocidad visual	3.35	14.03	1.510	0.139

* Diferencia media entre pre y post tratamiento

Por otra parte, después de las 25 sesiones de entrenamiento, el grupo Neurofeedback obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la Escala Completa de Atención $t(39) = 2.965$, $p = .005$; $d = 0.37$ indicando una notable mejoría del componente atencional durante el entrenamiento neurofeedback. También se observaron diferencias significativas entre las medidas pre y post tanto en la subescala de Atención Visual $t(39) = 2.375$, $p = .023$; $d = 0.29$, como en la subescala de Atención Auditiva $t(39) = 2.827$, $p = .007$; $d = 0.38$. En la modalidad de Atención Auditiva se encontraron resultados significativos para las subescalas de Vigilancia Auditiva $t(39) = 2.635$, $p = .012$; $d = 0.39$ y Velocidad Auditiva $t(39) = 3.151$, $p = .003$; $d = 0.35$. Respecto a la modalidad de Atención Visual solamente se observaron diferencias significativas entre las medidas pre y post de la subescala de Enfoque Visual $t(39) = 2.506$, $p = .016$, $d = 0.43$.

4.5.4. Diferencias Theta/Beta Grupo Neurofeedback vs Control

En primer lugar analizamos las diferencias en las bandas theta y beta y en el ratio Theta/Beta entre las medidas pre y post-tratamiento en ambos grupos.

En la Tabla 11 se observa que el grupo control no presentó diferencias significativas entre las medidas pre y post de las bandas Theta y Beta y tampoco para el ratio theta/beta. Por su parte el grupo Neurofeedback reflejó diferencias significativas entre las medidas pre y post tanto para la banda Theta como para la banda Beta y consecuentemente se observaron diferencias significativas en el ratio theta/beta (Ver Tabla 11).

Tabla 11. Prueba T de muestras relacionadas para bandas Theta y Beta en grupo control y grupo neurofeedback

Grupo	Escala	Media*	Desv. Estandar	t	Sig.**
Control	Theta	0.009	1.271	0.033	0.974
	Beta	0.241	1.958	0.563	0.580
	Ratio Theta/Beta	0.020	0.351	0.257	0.800
Neurofeedback	Theta	1.313	2.631	3.157	0.003
	Beta	2.096	2.189	6.055	0.000
	Ratio Theta/Beta	0.512	0.584	5.543	0.000

* Media = Diferencia media entre pre y postratamiento

** Sig. Bilateral

4.5.5. Resultados test-retest IVA /CPT por subtipos de TDAH

Como se observa en la Tabla 12, la media de las diferencias en el grupo de control fue negativa puesto que las puntuaciones del IVA/CPT después del tratamiento con neurofeedback fueron ligeramente inferiores a las obtenidas antes del tratamiento; en cualquier caso, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni en la escala completa de atención ($M = -3.50$, $SD = 13.6$), $t(13) = -.97$, $p = .352$, $d = 0.535$ ni en la escala completa de control de respuesta ($M = -0.86$, $SD = 28.2$), $t(13) = -.11$, $p = .911$, $d = 0.063$, conforme a los estudios previos sobre las medidas del IVA/CPT que indican una gran estabilidad temporal o fiabilidad test-retest en caso de no mediar intervención (Sandford & Turner, 1994).

Por otra parte, respecto al grupo que recibió entrenamiento neurofeedback, los resultados indican que de los dos grupos que lo componen, tanto el grupo predominantemente inatento ($M = 8.12$, $SD = 13.2$), $t(15) = 2.54$, $p = .023$, $d = 1.313$ como el predominantemente hiperactivo ($M = 5.90$, $SD = 9.8$), $t(19) = 2.63$, $p = .016$, $d = 1.207$ obtuvieron mejorías significativas en la escala completa de control de respuesta (Ver Tabla 12). En lo referente a la variable atención, se observa que solo el grupo predominantemente inatento alcanzó niveles de significación estadística ($M = 19.35$, $SD = 21.8$), $t(15) = 3.66$, $p < .01$, $d = 1.888$

Tabla 12. Prueba t de muestras relacionadas para el grupo control y los grupos neurofeedback

Grupo	Variable	Diferencias relacionadas			t
		Media	Desv. Tip	ET* media	
Control	Control respuesta	-.86	28.2	7.53	-.11
	Atencion	-3.50	13.6	3.63	-.97
Subtipo Hiperactivo	Control respuesta	5.90	9.8	2.24	2.63*
	Atencion	7.11	18.1	4.15	1.71
Subtipo Inatento	Control respuesta	8.12	13.2	3.19	2.54*
	Atencion	19.35	21.8	5.29	3.66**

* Error Típico

** $p < 0.05$

4.5.6. Eficacia de la intervención en función del subtipo y formulación.

Para evaluar el posible efecto sobre la eficacia del entrenamiento de las variables tipo de TDAH y el tipo de formulación, se realizó un ANOVA de medidas repetidas. El factor de medida fueron las 25 sesiones promediadas en cinco periodos: Periodo 1: sesiones 1 a 5; Periodo 2: sesiones 6 a 10; Periodo 3: sesiones 11 a 15; Periodo 4: sesiones 16 a 20 y Periodo 5: sesiones 21 a 25. Las variables independientes fueron: 1) Subtipo de TDAH: Subtipo Inatento (SI) y Subtipo Hiperactivo (SH) y 2) Tipo de formulación del metilfenidato: Liberación Inmediata (LI) y Liberación Prolongada (LP). Adicionalmente se realizó un análisis pos-hoc de comparación por pares basada en la t de Student e implementada en SPSS denominada Diferencia Mínima Significativa (DMS) con el fin de establecer la significación estadística entre los niveles de los factores.

El ANOVA muestra que hubo efecto principal significativo en la variable tratamiento $F(4, 128) = 6.578, p < .001, \eta^2$ parcial = .17, así como la interacción entre tratamiento x TDAH $F(4, 128) = 3.536, p = .009, \eta^2$ parcial = .10

El entrenamiento produjo una reducción progresiva en la media del ratio Theta/Beta en los cinco periodos considerados, si bien la reducción más pronunciada se produjo durante los tres primeros periodos analizados (15 primeras sesiones): medias S1_5 = 2.18, S6_10 = 2.04, S11_15 = 1.81, S16_20 = 1.78, S21_25 = 1.77. El análisis pos-hoc de comparación por pares mediante MDS confirma que entre los dos primeros periodos y el resto las diferencias fueron en general estadísticamente significativas (Ver Tabla 13).

Tabla 13. Comparación de ratio Theta/Beta por pares entre los cinco periodos analizados

Periodo 1	Periodo 2	Diferencia (1-2)	Error típ.	Significación.
S1_5	S6_10	.143	.085	.104
	S11_15	.366*	.128	.007
	S16_20	.401*	.140	.007
	S21_25	.414*	.134	.004
S6_10	S11_15	.224*	.109	.049
	S16_20	.258*	.123	.043
	S21_25	.271*	.115	.025
S11_15	S16_20	.034	.026	.198
	S21_25	.047	.024	.054
S16_20	S21_25	.013	.026	.068

* p < .05

En la Figura 7 se representa la interacción entre el entrenamiento con neurofeedback y el subtipo de TDAH. En ella observa que la reducción en el ratio Theta/Beta con el entrenamiento se produce de forma rápida durante los 3 primeros periodos (15 sesiones iniciales) en el grupo predominantemente inatento. En contraste, el grupo predominantemente hiperactivo muestra una reducción más lenta aunque se extiende más en el tiempo hasta el último periodo considerado (sesiones 21 a 25).

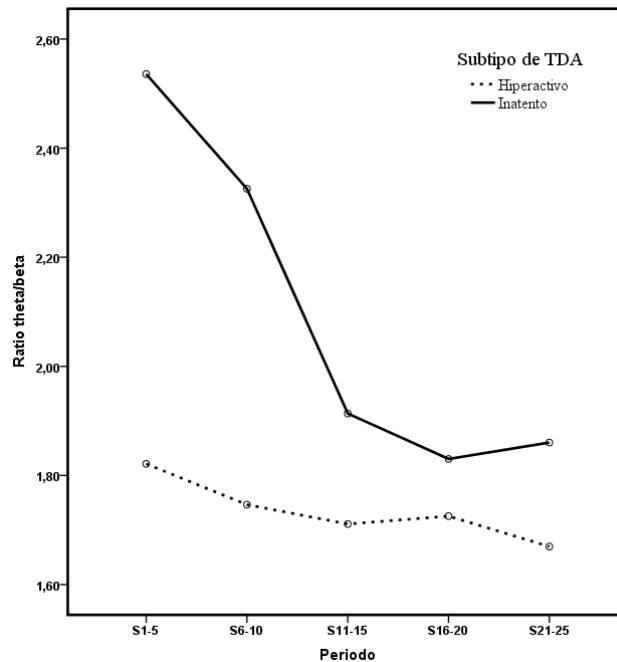


Figura 7. Efecto de la interacción entrenamiento por subtipo TDAH

Finalmente, respecto al tipo de formulación del metilfenidado no se encontraron diferencias significativas entre los sujetos que utilizaron la formulación de Liberación Inmediata (LI) y los que utilizaron la formulación de Liberación Prolongada (LP).

4.5.7. Relación entre reducción del ratio Theta/Beta y la mejora en atención.

En la Tabla 14 se observan los resultados del modelo de regresión teniendo como variables predictoras las medias del ratio Theta/Beta de las primeras cinco y las últimas cinco sesiones. Estos resultados indican que estas variables predicen las puntuaciones en atención mediante un modelo lineal cuya validez predictiva es de $r = 0.54$

$$\text{Atención} = 128.88 + 14.17 (S1_5) - 40.18 (S21_S25)$$

Tabla 14. Modelo de regresión capacidad predictiva Theta/Beta sobre el rendimiento en atención

Modelo	Coeficientes*				
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
(Constante)	128.88	14.54		8.87	< .001
S1 - S5	14.17	5.62	.487	2.52	.017
S21 - S25	-40.18	10.82	-.717	-3.71	.001

En el gráfico de dispersión de la Figura 8 se observa que los valores en la escala de atención aumentan en la medida que se incrementan los valores de la ecuación de regresión (en puntuaciones estandarizadas).

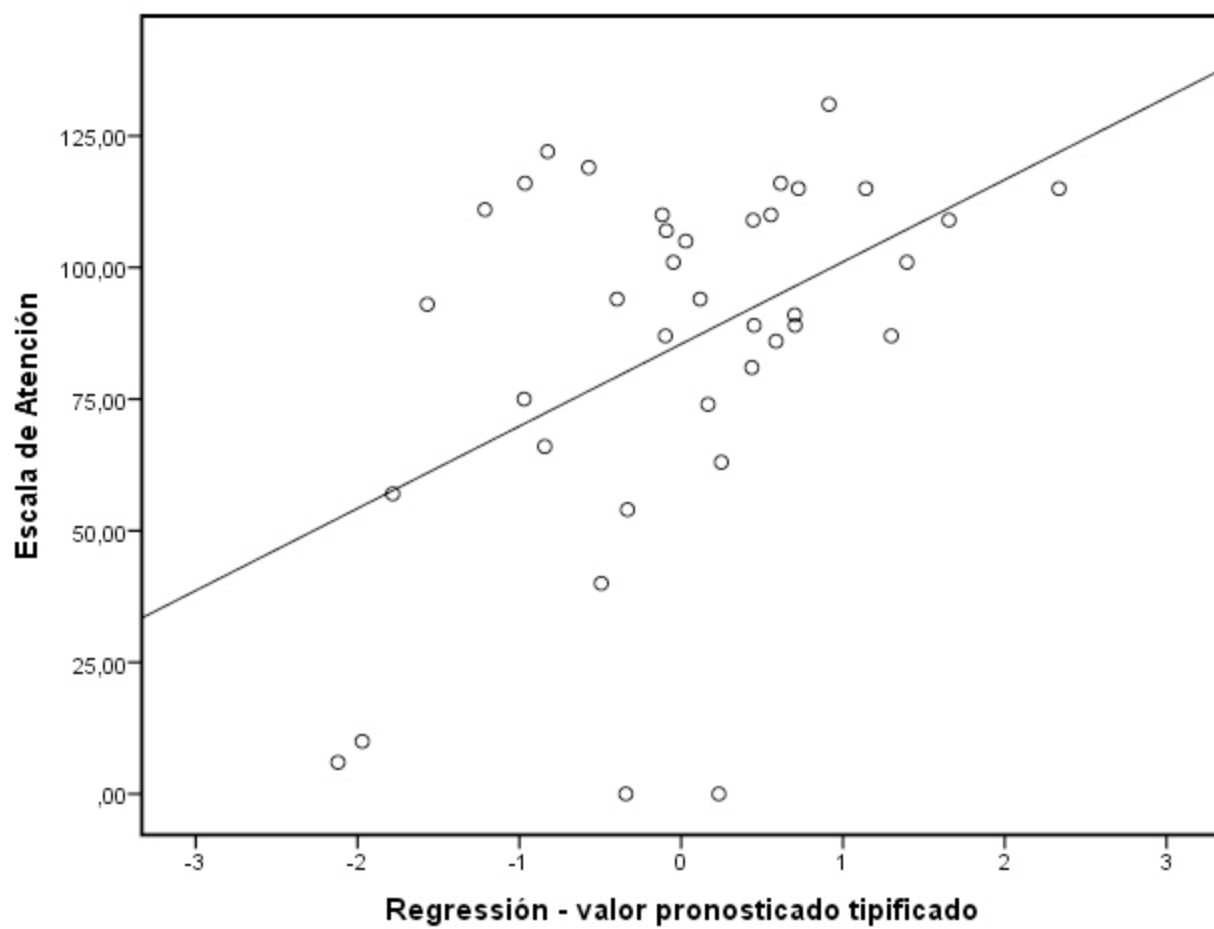


Figura 8. Gráfico de dispersión del modelo de regresión variable predictiva en atención

5. DISCUSIÓN

Tras llevar a cabo un programa de entrenamiento con la técnica de neurofeedback a un grupo de niños diagnosticados con TDA, nuestros resultados verifican que los participantes que fueron entrenados con esta técnica aprendieron a regular las frecuencias programadas y mejoraron sus puntuaciones en variables atencionales, contribuyendo a respaldar la hipótesis de la eficacia del neurofeedback en casos de niños con TDA (Linden et al., 1996; Monastra V. J. et al., 2002; Rossiter & La Vaque, 1995). Adicionalmente encontramos que al finalizar el entrenamiento con el protocolo theta/beta, el subgrupo de niños con predominio inatento obtuvo mejores resultados que el grupo predominantemente hiperactivo.

Para analizar si el grupo de niños con TDAH a quienes previamente se les había entrenado con la técnica de neurofeedback utilizando el protocolo theta/beta, conseguía aprender a autorregular sus bandas theta y beta, creamos dos grupos, un grupo experimental que completó 25 sesiones de neurofeedback y un grupo control. Respecto al grupo experimental, antes de realizar la primera sesión de neurofeedback, llevamos a cabo una medición inicial – pretratamiento- de la potencia absoluta de cada una de las dos bandas, medida en unidades de microvoltios, habiendo filtrado previamente la puntuación bruta mediante la Transformada de Fourier. Al término del entrenamiento se realizó nuevamente otra medición de cada una de las bandas –postratamiento- manteniendo las mismas condiciones. De igual manera, con el grupo control se realizaron dos mediciones con las mismas características anteriormente descritas, la primera realizada al inicio del estudio –pretratamiento- y la segunda después de 12,5 semanas - postratamiento-.

Respecto a la banda theta, la prueba t de muestras relacionadas reflejó diferencias significativas entre las medidas pre y post, con un tamaño de efecto moderado ($d=0.45$). Estas diferencias nos llevan a concluir que los niños que formaron el grupo que recibió el entrenamiento con neurofeedback aprendieron a reducir la banda theta conforme al protocolo propuesto inicialmente. Por su parte, los resultados de la prueba t para el grupo control no arrojaron diferencias significativas en esta banda.

En lo concerniente a la banda beta, los resultados de la prueba t obtenidos por el grupo experimental indican que los niños participantes consiguieron incrementar esta banda de manera estadísticamente significativa con un tamaño de efecto grande (0,75), en contraste con los resultados no significativos en esta misma prueba para el grupo control.

Con base en los resultados anteriores, el ratio theta/beta del grupo experimental trazó una curva descendente conforme a lo esperado con el protocolo implementado. En el caso concreto de este grupo la curva parece haber sido influenciada de manera predominante por la banda beta, sugiriendo que niños con el perfil de los participantes en el grupo experimental podrían tener mayor facilidad para autorregular las frecuencias de ondas rápidas con respecto a las frecuencias de ondas lentas. Esta podría ser una hipótesis de trabajo para futuros estudios en donde convendría además incrementar el número de sesiones para determinar si el ratio mantiene su tendencia a través del tiempo o varía en función del número de sesiones.

Estos resultados nos permiten concluir que los niños que formaron el grupo neurofeedback sí aprendieron a regular sus frecuencias theta y beta después del entrenamiento. La reducción del ratio theta/beta observada coincide tanto con los resultados de estudios que analizaron el ratio Theta/Beta con el mismo protocolo (Leins et al., 2007), así como con los resultados de estudios que analizaron el mismo ratio pero utilizando un protocolo diferente (Drechsler, Straub,

Doehner, et al., 2007). Más allá de intentar verificar si se produjo un aprendizaje de autorregulación de las frecuencias beta y theta, nosotros quisimos profundizar en este objetivo explorando la manera en que se llevó a cabo este aprendizaje durante las 25 sesiones de entrenamiento.

Una vez confirmado que sí hubo un aprendizaje de autorregulación de las frecuencias EEG entrenadas, estamos en capacidad de responder a nuestra segunda cuestión concerniente a cómo se llevó a cabo este aprendizaje durante las 25 sesiones de entrenamiento. Esta aproximación es exploratoria y se constituye en una contribución propia de este estudio al campo de estudio ya que no tenemos constancia hasta la fecha de la publicación de estudios que describan la curva de aprendizaje durante el entrenamiento con neurofeedback.

Al respecto, los resultados del análisis de regresión nos permiten concluir que el aprendizaje de auto-control de las bandas theta y beta se produjo de forma gradual y con una ganancia constante entre sesiones. Adicionalmente, el excelente ajuste observado para el modelo lineal del ratio theta/beta ($R^2 = .736$; $p < .001$) puede sugerir que la curva de aprendizaje se ajusta mejor a un modelo cuadrático tal y como parecen apuntar los análisis. No obstante, aunque los resultados obtenidos en el presente estudio parecen responder bien a este modelo, éstos deben ser interpretados con precaución debido al amplio rango de edad contemplado en la muestra de este estudio –entre 7 y 17 años– pues existe cierta evidencia que las frecuencias electroencefalográficas varían en función de la edad, habiéndose observado un incremento lineal de la potencia relativa de la actividad beta en función del momento del desarrollo (Bresnahan et al., 1999), así como diferencias en función del subtipo, sugiriendo que el subtipo predominantemente inatento se mantiene estable con el paso del tiempo en contraste con el subtipo predominantemente hiperactivo/impulsivo que normaliza sus frecuencias con la edad.

(Clarke et al., 2001a). Las anteriores observaciones apoyan la idea de que la autorregulación conseguida en nuestro estudio fue causada por el entrenamiento con neurofeedback y no fue influenciada por la variable edad, ya que como se verá más adelante, el subtipo que respondió mejor al protocolo de entrenamiento fue el predominantemente inatento. Adicionalmente, pensamos que sería interesante en futuros estudios evaluar cómo se comporta esta curva de aprendizaje en programas de entrenamiento con un mayor número de sesiones y con muestras de mayor tamaño con el fin de poder analizar diferencias entre grupos de edad.

El tercer objetivo de este estudio consistió en verificar si después del entrenamiento con neurofeedback se observaban cambios en variables atencionales medidas previamente. Para ello utilizamos como herramienta de medición el Test de Ejecución Continua IVA/CPT el cual se aplicó a todos los participantes antes y después del entrenamiento con neurofeedback. Para el grupo experimental la medición pretratamiento se llevó a cabo antes de realizar la primera sesión de neurofeedback y la medición postratamiento se realizó después de la última sesión. Para el grupo control se fijó un intervalo de tiempo de 12,5 semanas entre la medida equivalente a la valoración pre y la equivalente a la valoración post.

Como se ha descrito previamente en el procedimiento, el IVA/CPT se compone de dos escalas: La Escala Completa de Control de Respuesta y la Escala Completa de Atención. Estas dos escalas son evaluadas simultáneamente en dos modalidades: auditiva y visual. El lector interesado en una descripción más detallada y en profundidad de las escalas de la prueba puede remitirse a la fuente del autor (Sandford & Turner, 1994).

Escala Completa de Control de Respuesta

La prueba *t* de muestras relacionadas no reflejó diferencias significativas en esta escala ni para el grupo control ni para el grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback. Sin embargo, se observó un incremento estadísticamente significativo para el grupo neurofeedback en la escala de control de respuesta auditivo derivado a su vez de la escala de prudencia auditiva, sugiriendo que los niños que recibieron entrenamiento con neurofeedback mejoraron el control de impulsos ante estímulos auditivos exhibiendo una mejoría en el control inhibitorio en dicha modalidad sensorial. Estos resultados difieren de los obtenidos por Xiong, quien utilizando esta misma prueba, concluyó que los grupos que recibieron entrenamiento con neurofeedback mejoraron tanto en las escalas de control de respuesta visual como auditivo (Xiong et al., 2005). Estas diferencias entre nuestros resultados con respecto a los obtenidos por Xiong podrían deberse al número de sesiones utilizadas, ya que en su caso ellos realizaron 40 sesiones de entrenamiento con neurofeedback, en contraste con las 25 sesiones que llevamos a cabo en nuestro estudio.

Escala Completa de Atención

Desde comienzo de este estudio, una de las hipótesis más importantes ha sido la relacionada con el potencial efecto del protocolo theta/beta sobre variables atencionales. Esta relación se fundamenta principalmente en que históricamente los efectos del protocolo theta/beta han sido relacionados con la mejora de la atención más que con la hiperactividad o impulsividad (Arns et al., 2009).

Los resultados arrojados por la prueba *t* de muestras relacionadas por una parte nos indican que el grupo control no obtuvo diferencias significativas ni en la escala Completa de Atención ni en ninguna de las tres subescalas que la componen. En contraste, observamos que en el grupo experimental, tras el entrenamiento con neurofeedback, los niños obtuvieron una mejora

significativa tanto en la escala de atención visual como en la escala de atención auditiva. Estos resultados coinciden tanto con los de autores que también utilizaron el test IVA/CPT para evaluar el efecto del entrenamiento con neurofeedback (Levesque et al., 2006; Xiong et al., 2005), así como con los resultados de otros estudios que entrenaron el mismo protocolo pero utilizando como herramienta de medida de la atención el *Test of Variables of Attention* (TOVA) (Fuchs et al., 2003; Rossiter & La Vaque, 1995).

Adicionalmente, el incremento observado tanto en la subescala de Atención Auditiva como en la subescala de Atención Visual, nos sugiere que el entrenamiento con neurofeedback ha favorecido a los participantes del grupo NF en: 1) Aumento de la capacidad para permanecer alerta ante nuevos estímulos y de su habilidad para discriminar adecuadamente estos, es decir, discriminar entre un objetivo y un distractor y proceder consecuentemente (Vigilancia); 2) Aumento de la habilidad para mantener la atención sostenida de forma regular y en la reducción de la dispersión (Enfoque) y 3) Aumento de la velocidad discriminatoria de procesamiento mental o tiempos de reacción (Velocidad).

En resumen, los resultados obtenidos por el grupo neurofeedback en la prueba *Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test* (IVA/CPT) fueron significativos en la escala Global de Atención pero no en la Escala completa de Control de Respuesta, sugiriendo que el protocolo de entrenamiento Theta/Beta resulta ser más eficaz para la mejora de variables atencionales que para variables de control de respuesta. Adicionalmente, aunque se observó un incremento de la Escala Global de Control de Respuesta entre las medidas tomadas antes y después del entrenamiento con neurofeedback y aunque dicho incremento no fue estadísticamente significativo en esta escala global, si se observó un resultado estadísticamente significativo pero con un tamaño de efecto bajo ($d = .30$) en la escala de Control de Respuesta

Auditiva la cual está relacionada con el control de inhibición de respuesta. Estos resultados, aunque limitados a la modalidad auditiva, permiten inferir que el entrenamiento con el protocolo theta/beta ha influido en la reducción de la comisión de errores de los niños participantes.

El cuarto objetivo de este estudio consistió en evaluar si había una correlación entre los resultados obtenidos en el IVA/CPT por el grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback y el grado de auto-regulación neuronal del ratio theta/beta durante las 25 sesiones del entrenamiento. El interés de este análisis subyace en estimar si el ratio theta/beta se comporta como una variable de predicción de las puntuaciones obtenidas en las escalas de Control de Respuesta y de Atención del IVA/CPT. Los resultados obtenidos tras el análisis de regresión indican que el ratio theta/beta es una variable predictora de puntuaciones en atención, ajustándose a un modelo lineal con validez predictiva de $r = 0.54$. Estos resultados podrían tener utilidad clínica en los casos en que no se disponga de un mapeo cerebral previo al entrenamiento con neurofeedback ya que cuando se dispone de un mapeo cerebral previo, es factible identificar el perfil EEG del niño con TDAH y determinar si éste se ajusta al perfil de niños con exceso de ondas theta (Chabot & Serfontein, 1996) y con deficiencia de la frecuencia beta que es el perfil predominante encontrado en casos con TDAH, (Amer et al., 2010; Mann et al., 1992) o bien, si se corresponde con un perfil en el que haya predominio de ondas beta (Clarke et al., 2001b) o irregularidades en otras ondas cerebrales (Koehler et al., 2008; Lazzaro, Gordon, Li, Lim, et al., 1999; Swartwood et al., 2003); sin embargo, en aquellos casos en que se trabaje con el protocolo theta/beta y que no se disponga de esta evaluación electroencefalográfica previa, se puede recurrir al análisis de la curva theta/beta tras un bloque inicial de 15 o 20 sesiones y estimar si el protocolo va a ser o no eficaz en ese caso específico.

Mediante el objetivo 5 de este estudio nos propusimos averiguar si tras el entrenamiento con el protocolo theta/beta se observaban diferencias en las medidas de variables atencionales entre un sub-grupo de niños predominantemente hiperactivos y otro de niños predominantemente inatentos. Los participantes que formaron los subgrupos fueron asignados a cada grupo utilizando el Sistema de Evaluación de la Conducta en Niños y Adolescentes (BASC). Después de haber pasado la prueba, el grupo con predominio inatento quedó compuesto por una muestra de 16 participantes (edad media=11,57) y por su parte el grupo con predominio hiperactivo, se compuso de una muestra de 20 participantes (edad media=11,91).

El aspecto central de este objetivo está relacionado con los resultados de la prueba IVA/CPT y, en especial, con identificar posibles variaciones entre las medidas pretratamiento y postratamiento de las principales escalas que componen la prueba. Respecto a la Escala Completa de Control de Respuesta, observamos diferencias significativas tanto para el grupo con predominio inatento ($p<0.05$) como para el grupo con predominio hiperactivo ($p<0.05$), siendo este resultado especialmente provechoso para el grupo predominantemente hiperactivo, ya que, como se ha indicado previamente, la escala de control de respuesta es una escala relacionada con variables de control inhibitorio, de consistencia y de resistencia. Hasta la fecha en que se revisaron estos resultados, los autores solo encontramos un estudio dentro de la literatura científica, que había previamente estudiado esta misma variable entre subtipos y cuyos resultados coinciden con los nuestros al reportar mejoras en la escala de control de respuesta en ambos subtipos después de un ciclo de entrenamiento con neurofeedback (Xiong et al., 2005).

Por otra parte, en lo referente a la Escala Completa de Atención, destaca el hecho que sólo el grupo predominantemente inatento obtuvo diferencias significativas entre las medidas pretratamiento y postratamiento ($p= 0.02$) y con un tamaño de efecto grande ($d= 1.88$), lo cual no

coincide con el estudio realizado por Xiong, quien encontró mejoría en grupos compuestos por ambos subtipos. Esta discrepancia entre nuestros resultados y los obtenidos por Xiong, podría estar relacionada con el número de sesiones de neurofeedback utilizados en ambos estudios que ya hemos señalado anteriormente. En el caso de que dicha relación se confirmara mediante estudios controlados incluyendo un mayor número de sesiones, ello favorecería al sustento de la hipótesis de que los niños con TDAH predominantemente hiperactivos requieren más tiempo para aprender a autorregular su respuesta neuronal relacionada con la atención que el requerido para mejorar la autorregulación del control de respuesta. El análisis de varianza que realizamos para verificar si la eficacia del entrenamiento guardaba relación con el subtipo de TDAH parece respaldar esta hipótesis. Tomando la ratio theta/beta como variable indicadora del entrenamiento, nosotros realizamos un análisis de varianza con medidas repetidas comparando cinco periodos correspondientes cada uno de ellos a cinco sesiones del total de sesiones que duró el entrenamiento. Los resultados revelaron que en el grupo de los niños predominantemente inatentos el ratio theta/beta traza una acentuada reducción durante las primeras 15 sesiones, suavizándose posteriormente hasta el final de las 25 sesiones. Sin embargo, en el grupo predominantemente hiperactivo observamos una reducción más suave del ratio theta/beta durante todo el entrenamiento, manteniendo la tendencia hasta la última sesión, sugiriendo que los niños con predominio hiperactivo requieren un mayor número de sesiones para reducir el ratio theta/beta, al menos en lo que respecta al protocolo estudiado. Aunque estos resultados no son concluyentes, ellos sí pueden ser indicadores de la importancia de explorar con mayor detalle el comportamiento de la curva del protocolo theta/beta para corroborar este supuesto en futuros estudios en los que se lleve a cabo un mayor número de sesiones.

6. CONCLUSIONES

- El grupo que recibió entrenamiento con neurofeedback aprendió a autorregular las bandas theta y beta de acuerdo al protocolo de entrenamiento propuesto.
- La observación de una reducción en la pendiente de la curva del ratio theta/beta a partir de la sesión 10 tiene implicaciones para la estimación de la duración del tratamiento con neurofeedback.
- El entrenamiento con neurofeedback con el protocolo theta/beta, tiene un efecto significativo en los procesos relacionados con la atención más que en los relacionados con el control de respuesta.
- Los niños predominantemente inatentos responden mejor al protocolo theta/beta que los niños predominantemente hiperactivos.
- Cuando se trabaja con el protocolo theta/beta, la observación de una reducción rápida del ratio es un predictor de mejora en las puntuaciones de medidas atencionales.

REFERENCIAS

- Abad, L. M., Ruiz, A., R., Moreno, M., F., , Herrero, R., & Suay, E. (2013). Intervención psicopedagógica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista Neurología*, 57(1), 193-203. Obtenido de: <http://www.revneurolog.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2013290>
- Abikoff, H., Hechtman, L., Klein, R. G., Weiss, G., Fleiss, K., Etcovitch, J., . . . Pollack, S. (2004). Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. [Randomized Controlled Trial]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(7), 802-811. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.chi.0000128791.10014.ac>
- Adeli, H., & Ghosh-Dastidar, S. (2010). Electroencephalograms and Epilepsy. In Author (Ed.), *Automated EEG-Based Diagnosis of Neurological Disorders: Inventing the Future of Neurology* (Vol. 1, pp. 75-76). FL (USA): CRC Press - Taylor & Francis Group.
- Alhambra M.A., Fowler, T. P., & Alhambra A.A. (1995). EEG Biofeedback. A New Treatment Option For ADD/ADHD. *Journal of Neurotherapy*, 1. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v01n02_03
- Allen , J. J., Harmon-Jones, E., & Cavender, J. H. (2001). Manipulation of frontal EEG asymmetry through biofeedback alters self-reported emotional responses and facial EMG. [Randomized Controlled Trial]. *Psychophysiology*, 38(4), 685-693. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-8986.3840685>

- Allen, T. W. (1986). Styles of exploration in control, attention deficit disorder with hyperactivity and learning disabled children. *J Learn Disabil*, 19(6), 351-353. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/002221948601900609>
- Amer, D. A., Rakhawy, M. Y., & El Kholy, S. H. (2010). Quantitative EEG in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Egyptian Journal of Neurology and Neurosurgery*, 47(1). Obtenido de: <http://www.ejnpn.org>
- American Psychiatric Association. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV* (Vol. 1). Barcelona (España): Mason S.A.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. (4th ed. Vol. 1). Washington, DC: Author.
- Arani, F. D., Rostami, R., & Nostratabadi, M. (2010). Effectiveness of neurofeedback training as a treatment for opioid-dependent patients. *Clinical EEG and Neuroscience*, 41(3), 170-177. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722354>
- Archer, T., Berman, M. O., & Blum, K. (2011). Epigenetics in Developmental Disorder: ADHD and Endophenotypes. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 2(104). doi: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7412.1000104>
- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, T. (2009). Efficacy of Neurofeedback treatment in ADHD: The effects on Inattention, Impulsivity and Hyperactivity: A meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 180-189. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/155005940904000311>

- Babiloni, C., Del Percio, C., Iacoboni, M., Infarinato, F., Lizio, R., Marzano, N., . . . Eusebi, F. (2007). Golf putt outcomes are predicted by sensorimotor cerebral EEG rhythms. *The Journal of Physiology*, 586(1), 131-139. doi: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2007.141630>
- Baedke, J. (2013). The epigenetic landscape in the course of time: Conrad Hal Waddington's methodological impact on the life sciences. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44(4, Part B), 756-773. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.shpsc.2013.06.001>
- Baehr E., Rosenfeld, J. P., & Baehr R. (1997). The Clinical Use of An Alpha Asymmetry Protocol in Neurofeedback Treatment of Depression. *Journal of Neurotherapy*, 2(2), 10-23. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v04n04_03
- Baehr E., Rosenfeld, J. P., & Baehr R. (2001). Clinical use of an alpha asymmetry neurofeedback protocol in the treatment of mood disorders: Follow-up study one to five years post therapy. *Journal of Neurotherapy*, 4(4), 11-18. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v04n04_03
- Bakhshayesh, A. R., Hänsch, S., Wyszkon, A., Javad, M. R., & Esser, G. (2011). Neurofeedback in ADHD: a single-blind randomized controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20(9), 481-491. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-011-0208-y>
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., & Coghill, D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. [Review]. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(3), 237-257. doi: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00787-010-0090-z>

- Banaschewski, T., Coghill, D., Santosh, P., Zuddas, A., Asherson, P., Buitelaar, J., . . . Taylor, E. (2006). Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 15(8), 476-495. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-006-0549-0>
- Barkley, R. A. (2002). Psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. [Review]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 12, 36-43. Obtenido de: <http://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2002/v63s12/v63s1206.aspx>
- Barnea, A., Rassis, A., & Zaidel, E. (2005). Effect of neurofeedback on hemispheric word recognition. *Brain and Cognition*, 59(3), 314-321. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2004.05.008>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). EEG coherence in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two DSM-IV types. [Comparative Study]. *Clinical neurophysiology*, 113(4), 579-585. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00036-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00036-6)
- Bekelman, J. E., Li, Y., & Gross, C. P. (2003). Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *Journal of American Medical Association*, 289(4), 454-465. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.4.454>
- Bender L., & Cottington F. (1942). The use of amphetamine sulfate (Bensedrine) in child psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 99(1), 116-121. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.99.1.116>
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570. Obtenido de: <http://link.springer.com/article/10.1007%2F01797193>

- Bethancourt, J. A., Vásquez, C. E., & Britton, G. B. (2011). Sex-dependent effects of long-term oral methylphenidate treatment on spontaneous and learned fear behaviors. *Neuroscience Letters*, 496(1), 30-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.080>
- Black, V. H. (1989). Hyperactivity in children. [Letter]. *Canadian Medical Association Journal*, 141(6), 511-512. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2776085>
- Boulay, C. B., Sarnacki, W. A., Wolpaw, J. R., & McFarland, D. J. (2011). Trained modulation of sensorimotor rhythms can affect reaction time. *Clinical Neurophysiology*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.016>
- Boyd W. D., & Campbell S.E. (1998). EEG Biofeedback in the Schools. The Use of EEG Biofeedback to Treat ADHD in a School Setting. *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation, Neurofeedback and Applied Neuroscience*, 2(4), 65-71. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v02n04_05
- Bresnahan, S. M., Anderson, J. W., & Barry, R. J. (1999). Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 46(12), 1690-1697. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00042-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00042-6)
- Brown, T. E. (2010). Aspectos complejos de los trastornos de la atención relacionados con el desarrollo. en E. Masson (Ed.), *Comorbilidades del TDAH: Manual de las complicaciones del Trastorno por Deficit de Atencion con Hiperactividad en niños y adultos* (pp. 452). Barcelona: MASSON.
- Butnik, S. M. (2005). Neurofeedback in adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychology*, 61(5), 621-625. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jclp.20124>

- Cantor, D. S., & Evans, J. R. (2013). *Clinical Neurotherapy: Application of Techniques for Treatment* (First ed. Vol. 1). London: Academic Press.
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. [Review]. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn896>
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Bond, D., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 164(3), 277-284. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1205-0>
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (1998). EEG analysis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a comparative study of two subtypes. *Psychiatry Research*, 81(1), 19-29. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(98\)00072-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(98)00072-9)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001a). Age and sex effects in the EEG: differences in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 815-826. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00487-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00487-4)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001b). Excess beta activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an atypical electrophysiological group. *Psychiatry Research*, 103(2-3), 205-218. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00277-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00277-3)
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the inattentive type of ADHD. *Clinical Neurophysiology*, 113.

- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., Brown, C. R., & Croft, R. J. (2003). Effects of stimulant medications on the EEG of children with ADHD Predominantly Inattentive type *International Journal of Psychophysiology*, 47(2), 129-137.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Johnstone, S. J. (2007). Effects of stimulant medications on the EEG of girls with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2700-2708. doi: 10.1016/j.clinph.2007.08.020
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., Magee, C., Johnstone, S., & Croft, R. (2006). Quantitative EEG in low-IQ children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*, 117(8), 1708-1714. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.015>
- Coben, R., & Evans, J. R. (2011). *Neurofeedback and neuromodulation techniques and applications* (1st ed.). London ; Burlington, MA: Academic.
- Coghill, D. R., Seth, S., Pedroso, S., Usala, T., Currie, J., & Gagliano, A. (2013). Effects of Methylphenidate on Cognitive Functions in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Systematic Review and a Meta-Analysis. *Biological psychiatry*(0). doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.005
- Cohen, J. D. (1995). Psychosocial therapies for children and adolescents: Overview and future directions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 23(1), 141-156. doi: 10.1007/bf01447049
- Cohen, J. D. (1998). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed ed.). Hillsdale, New York: Erlbaum.
- Cohen, J. D., & Volkmar, R. F. (1997). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* (2nd ed.). New York: J. Wiley.

- Collura, T. F. (2000). *Practical Issues Concerning EEG Biofeedback Devices, Protocols and Methods*. Brain Master Technologies Inc. Bedford, OH - United States.
- Collura, T. F., Thatcher, R. W., & Smith, M. L. (1999). EEG biofeedback training using live Z-scores and a normative database. *Libro Capitulo 5*.
- Conners, C. K., & Eisenberg, L. (1963). The effects of methylphenidate on symptomatology and learning in disturbed children. *American Journal of Psychiatry*, 120, 458-464.
- Conners, C. K., Epstein, J. N., March, J. S., Angold, A., Wells, K. C., Klaric, J., . . . Wigal, T. (2001). Multimodal treatment of ADHD in the MTA: an alternative outcome analysis. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(2), 159-167. doi: 10.1097/00004583-200102000-00010
- Coolidge, F. L., Thede, L. L., & Young, S. E. (2000). Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. [Twin Study]. *Developmental Neuropsychology*, 17(3), 273-287. doi: 10.1207/S15326942DN1703_1
- Cosgrove, L., & Krinsky, S. (2012). A Comparison of DSM-IV and DSM-5 Panel Members' Financial Associations with Industry: A Pernicious Problem Persists. *PLOS Medicine*, 9(3), e1001190. doi: 10.1371/journal.pmed.1001190
- Cox, B. D. (2013). On the difficulty in getting out of historical ruts: Waddington and an argument for behavioral epigenetics. *New Ideas in Psychology*, 31(3), 374-389. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.newideapsych.2012.07.004>
- Crichton, A. (1798). *An Inquiry Into the Nature and Origin of Mental Derangement. Comprehending a Concise System of the Physiology and Pathology of the Human Mind* (Vol. 1). London: Cadell & W. Davies.

- Chabot R.J., Merkin H., Wood L.M., Davenport T.L., & Serfontein G. (1996). Sensitivity and specificity of QEEG in children with attention deficit or specific developmental learning disorders. *Clinical EEG Electroencephalography*, 27(1), 26-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/155005949602700105>
- Chabot, R. J., & Serfontein, G. (1996). Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 40(10), 951-963. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00576-5](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(95)00576-5)
- Chatoor I., Wells Karen C., Conners, C. K., Seidel, W. T., & Shaw, D. (1983). The Effects of Nocturnally Administered Stimulant Medication on EEG Sleep and Behavior in Hyperactive Children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 22(4), 337-342.
- Checa Caratachea, C. M. A. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mex*, 20(3), 213-221.
- Chen, W., & Black, J. (2005). Quantitative analysis of the sleep electroencephalogram. In C. Guilleminault (Ed.), *Clinical Neurophysiology of Sleep Disorders Handbook of Clinical Neurophysiology* (Vol. 6). Amsterdam, The Netherlands: Elsevier B.V.
- Choi, S. W., Chi, S. E., Chung, S. Y., Kim, J. W., Ahn, C. Y., & Kim, H. T. (2011). Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. [Randomized Controlled Trial]. *Neuropsychobiology*, 63(1), 43-51. doi: 10.1159/000322290
- Chronis, A. M., Jones, H. A., & Raggi, V. L. (2006). Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 486-502. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2006.01.002>

- Davidson, R. J. (1998). Affective Style and Affective Disorders_Perspectives from Affective Neuroscience. *Cognition and Emotion*, 12(3), 307-330.
- Davidson, R. J., Chapman, J. P., Chapman, L. J., & Henriques, J. B. (1990). Asymmetrical brain electrical activity discriminates between psychometrically-matched verbal and spatial cognitive tasks. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Psychophysiology*, 27(5), 528-543. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2274616>
- Davidson, R. J., Ekman, P., Saron, C. D., Senulis, J. A., & Friesen, W. V. (1990). Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. I. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58(2), 330-341. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319445>
- Davidson, R. J., & Fox, N. A. (1989). Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Journal of Abnormal Psychology*, 98(2), 127-131. doi: <http://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0021-843X.98.2.127>
- Davidson, R. J., & Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(1), 11-21. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10234222>
- Del Percio, C., Iacoboni, M., Lizio, R., Marzano, N., Infarinato, F., Vecchio, F., . . . Limatola, C. (2011). Functional coupling of parietal alpha rhythms is enhanced in athletes before visuomotor performance: a coherence electroencephalographic study. *Neuroscience*, 175, 198-211. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.11.031

- Demerdzieva, N. P.-J. a. A. (2010). Biofeedback Training for Peak Performance in Sport - Case. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 3(2). doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2010.0098
- 10.3889/MJMS.1957-5773.2010.0098
- Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1324-1335. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.03.015
- Drechsler, R., Straub, M., Doehner, t. M., Heinrich, H., Steinhausen, H., & Brandeis, D. (2007). Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*, 3(1), 35. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1744-9081-3-35>
- Drechsler, R., Straub, M., Doehnert, M., Heinrich, H., Steinhausen, H. C., & Brandeis, D. (2007). 1Controlled evaluation of a neurofeedback training of slow cortical potentials in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and brain functions : BBF*, 3, 35. doi: 10.1186/1744-9081-3-35
- Duff, J. (2014). Chapter Fourteen - Nutrition for ADHD and Autism. In D. S. Cantor & J. R. Evans (Eds.), *Clinical Neurotherapy* (pp. 357-381). Boston: Academic Press.
- Dunlap, W. P., Cortina, J. M., Vaslow, J. B., & Burke, M. J. (1996). Meta-analysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychological Methods*, 1(2). doi: 10.1037/1082-989X.1.2.170

- Duric, N., Assmus, J., Gundersen, D., & Elgen, I. (2012). Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental report. *BMC Psychiatry*, 12(1), 107.
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*, 12(18), 4155-4159. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-200112210-00058>
- Egner, T., & Serman, M. B. (2006). Neurofeedback treatment of epilepsy: from basic rationale to practical application. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(2), 247-257. doi: 10.1586/14737175.6.2.247
- Egner, T., Zech, T. F., & Gruzelier, J. H. (2004). The effects of neurofeedback training on the spectral topography of the electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology*, 115(11), 2452-2460. doi: S1388245704002056 [pii]
10.1016/j.clinph.2004.05.033
- Esteller, M. (2009). *Epigenetics in biology and medicine*. Boca Raton: CRC Press.
- Evans, J. R. (2007). *Handbook of neurofeedback : dynamics and clinical applications*. New York: Haworth Medical Press.
- Evans S. W., Owens J. S., & Bunford N. (2014). Evidence-Based Psychosocial Treatments for Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 43(4), 527–551. doi: <http://dx.doi.org/10.1080%2F15374416.2013.850700>

- Faraone, S. V., Biederman, J., Mick, E., Williamson, S., Wilens, T., Spencer, T., . . . Zallen, B. (2000). Family study of girls with attention deficit hyperactivity disorder. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Psychiatry*, 157(7), 1077-1083. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10873914>
- Faraone, S. V., & Mick, E. (2010). Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. [Review]. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(1), 159-180. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.004
- Ferris, J. (2013). Beyond Symptoms. *Scientific American*, 308(5).
- Field, S. S. (2014). Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: A case control study. *Medical Hypotheses*, 82(6), 654-661. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2014.02.021>
- Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having ADHD with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589-601.
- Flintoff, M. M., Barron, R. W., Swanson, J. M., Ledlow, A., & Kinsbourne, M. (1982). Methylphenidate increases selectivity of visual scanning in children referred for hyperactivity. [Controlled Clinical Trial]. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 10(2), 145-161.
- Frederick, J. A., Lubar, J. F., Rasey, H. W., Brim, S. A., & Blackburn, J. (1999). Effects of 18.5 Hz Auditory and Visual Stimulation on EEG Amplitude at the Vertex. *Journal of Neurotherapy*, 3-3(3).

- Fuchs, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Gruzelier, J. H., & Kaiser, J. (2003). Neurofeedback treatment for attention deficit hyperactivity disorder in children a comparison with methylphenidate. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 28.
- Gevensleben, H., Holl, B., Albrecht, B., Schlamp, D., Kratz, O., Studer, P., . . . Heinrich, H. (2009). Distinct EEG effects related to neurofeedback training in children with ADHD: A randomized controlled trial☆. *International Journal of Psychophysiology*, 74(2), 149-157. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.08.005>
- Gevensleben H., Holl B., Albrecht B., Vogel C., Schlamp D., Kratz O., . . . Heinrich H. (2009). Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7), 780-789. doi: 10.1111/j.1469-7610.2008.02033.x
- Gjone, H., Stevenson, J., & Sundet, J. M. (1996). Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. [Twin Study]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(5), 588-596; discussion 596-588. doi: 10.1097/00004583-199605000-00013
- Goggin, J. E. (1975). Sex differences in the activity level of preschool children as a possible precursor of hyperactivity. *The Journal of Genetic Psychology*, 127(1st Half), 75-81.
- Goodman, R., & Stevenson, J. (1989). A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 30(5), 671-689. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2793956>

- Greenfield, J. L. (2009). Recording the EEG. In J. L. Greenfield, J. D. Geyer & P. R. Carney (Eds.), *Reading EEGs: A Practical Approach* (Vol. 1, pp. 28-32). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Gruber, T., Muller, M. M., Keil, A., & Elbert, T. (1999). Selective visual-spatial attention alters induced gamma band responses in the human EEG. *Clin Neurophysiol*, 110(12), 2074-2085. doi: S1388245799001765 [pii]
- Gruzelier, J. (2013). EEG-neurofeedback for optimising performance. I: A review of cognitive and affective outcome in healthy participants. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.09.015
- Gruzelier, J., Egner, T., Valentine, E., & Williamon, A. (2002). *Comparing Learned EEG Self-Regulation and the Alexander Technique as a means of Enhancing Musical Performance*. Paper presented at the Proceedings of the 7th International Conference on Music Perception and Cognition, Sydney.
- Gruzelier, J., Egner, T., & Vernon, D. (2006). Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Progress in Brain Research*, 159, 421-431. doi: S0079-6123(06)59027-2 [pii]
10.1016/S0079-6123(06)59027-2
- Gruzelier, J., Foks, M., Steffert, T., Chen, M., & Ros, T. (2011). The benefits and feasibility of neurofeedback with children in School. *Neuroscience Letters*, 500(July 2011), e35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.168>
- Gruzelier, J., Foks, M., Steffert, T., Chen, M. J., & Ros, T. (2014). Beneficial outcome from EEG-neurofeedback on creative music performance, attention and well-being in school children. *Biological Psychology*, 95, 86-95. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.04.005

- Gruzelier, J., Holmes, P., Hirst, L., Bulpin, K., Rahman, S., van Run, C., & Leach, J. (2014). Replication of elite music performance enhancement following alpha/theta neurofeedback and application to novice performance and improvisation with SMR benefits. *Biological Psychology*, 95(0), 96-107. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.001>
- Gruzelier, J., Thompson, T., Redding, E., Brandt, R., & Steffert, T. (2013). Application of alpha/theta neurofeedback and heart rate variability training to young contemporary dancers: State anxiety and creativity. *International Journal of Psychophysiology*. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.05.004
- Haddadi, P., Haghsheenas, S., & Rostami, R. (2011). Rehabilitation in Autism Spectrum Disorder (ASD): A mixture of neurofeedback training and Auditory Integration Training (AIT). *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 30, 611-614.
- Halperin, J. M., Gittelman, R., Klein, D. F., & Rudel, R. G. (1984). Reading-disabled hyperactive children: a distinct subgroup of attention deficit disorder with hyperactivity? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 12(1), 1-14.
- Hammerness, P., Wilens, T., Mick, E., Spencer, T., Doyle, R., & McCreary, M. (2009). Cardiovascular Effects of Longer-Term, High-Dose OROS Methylphenidate in Adolescents with ADHD. *The Journal of Pediatrics*, 155.
- Handen, B. L., Breaux, A. M., Gosling, A., Ploof, D. L., & Feldman, H. (1990). Efficacy of methylphenidate among mentally retarded children with attention deficit hyperactivity disorder. [Controlled Clinical Trial]. *Pediatrics*, 86(6), 922-930.

- Heinrich, H., Gevensleben, H., & Strehl, U. (2007). Annotation: Neurofeedback ? train your brain to train behaviour. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(1), 3-16. doi: 10.1111/j.1469-7610.2006.01665.x
- Hermens, D., Kohn, M., Clarke, S., Gordon, E., & Williams, L. (2005). Sex differences in adolescent ADHD: findings from concurrent EEG and EDA. *Clinical Neurophysiology*, 116(6), 1455-1463. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2005.02.012>
- Hermens, D., Williams, L., Clarke, S., Kohn, M., Cooper, N., & Gordon, E. (2005). Responses to methylphenidate in adolescent AD/HD: Evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. *International Journal of Psychophysiology*, 58(1), 21-33. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.03.006
- Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Henning, J., & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with ADHD. *Neuroscience Letters*, 328.
- Hobbs, M., Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2007). EEG abnormalities in adolescent males with AD/HD. *Clinical Neurophysiology*, 118(2), 363-371. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.013
- Holtmann, M., Stadler, C., Leins, U., Strehl, U., Birbaumer, N., & Poustka, F. (2004). Neurofeedback for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence. [Review]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 32(3), 187-200. doi: <http://dx.doi.org/10.1024/1422-4917.32.3.187>
- Horn, W. F., Wagner, A. E., & Ialongo, N. (1989). Sex differences in school-aged children with pervasive attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 17(1), 109-125.
- Horobin, D. (1982). [Hyperactivity in children: its' causes]. *Nurs Que*, 2(5), 24-28.

- Horrell, T., El-Baz, A., Baruth, J., Tasman, A., Sokhadze, G., Stewart, C., & Sokhadze, E. (2010). Neurofeedback Effects on Evoked and Induced EEG Gamma Band Reactivity to Drug-related Cues in Cocaine Addiction. *Journal of Neurotherapy*, 14(3), 195-216. doi: 10.1080/10874208.2010.501498
- Howell, M. C., Rever, G. W., Scholl, M. L., Trowbridge, F., & Rutledge, A. (1972). Hyperactivity in children: types, diagnosis, drug therapy, approaches to management. *Clinical Pediatrics*, 11(1), 30-39.
- Hudziak, J. J., Rudiger, L. P., Neale, M. C., Heath, A. C., & Todd, R. D. (2000). A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors. [Twin Study]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(4), 469-476. doi: 10.1097/00004583-200004000-00016
- Huster, R. J., Mokom, Z. N., Enriquez-Geppert, S., & Herrmann, C. S. (2014). Brain-computer interfaces for EEG neurofeedback: Peculiarities and solutions. *International journal of psychophysiology* 91(1), 36-45. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.08.011
- Insel, T. (2013). *Transforming Diagnosis*. Recuperado de: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>: National Institute of Mental Health.
- Janzen, T., Graap, K., Stephanson, S., Marshall, W., & Fitzsimmons, G. (1995). Differences in baseline EEG measures for ADD and normally achieving preadolescent males. *Biofeedback and self-regulation*, 20(1), 65-82. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786928>

- Jenkins, P., & Moore, W. H., Jr. (1985). The effects of visual feedback on hemispheric alpha asymmetries and reported processing strategies: a single-subject experimental design. *Brain and cognition*, 4(1), 47-58. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4027054>
- Jordanova, N. P. a. A. D. (2010). Biofeedback Training for Peak Performance in Sport Case Study. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 15(3), 113-118. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2010.0098
- 10.3889/MJMS.1957-5773.2010.0098
- Kamiya, J. (1962). *Conditioned Discrimination of the EEG Alpha Rhythm in Humans*. Paper presented at the Paper presented at the Western Psychological Association, San Francisco, California.
- Kebir, O., & Joobar, R. (2011). Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. [Review]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(8), 583-594. doi: 10.1007/s00406-011-0207-5
- Keizer, A. W., Verment, R. S., & Hommel, B. (2010). Enhancing cognitive control through neurofeedback: A role of gamma-band activity in managing episodic retrieval. *NeuroImage*, 49(4), 3404-3413. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.023
- Kendall, P. C., & Braswell, L. (1982). Cognitive-behavioral self-control therapy for children: a components analysis. [Clinical Trial]. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 50(5), 672-689. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7142541>

- Kendall, P. C., & Reber, M. (1987). Cognitive training in treatment of hyperactivity in children. [Letter]. *Archives of General Psychiatry*, 44(3), 296-297. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3827522>
- Kenny, T. J., Clemmens, R. L., Hudson, B. W., Lentz, G. A., Jr., Cicci, R., & Nair, P. (1971). Characteristics of children referred because of hyperactivity. *J Pediatr*, 79(4), 618-622.
- Kewley, G. (2011). *Attention deficit hyperactivity disorder : what can teachers do?* (3rd ed.). Milton Park, Abingdon, Oxon ; New York: Roudledge.
- Knobel, M. (1962). Psychopharmacology for the hyperkinetic child. *Archives of General psychiatry*, 6, 198-202. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14457268>
- Knobel, M., Wolman, M. B., & Mason, E. (1959). Hyperkinesis and organicity in children. *Archives of General Psychiatry*, 1, 310-321.
- Koehler, S., Lauer, P., Schreppel, T., Jacob, C., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., . . . Herrmann, M. J. (2008). Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *Journal of Neural Transmission*, 116(1), 97-104. doi: 10.1007/s00702-008-0157-x
- Kopecek, M., Sos, P., Brunovsky, M., Bares, M., Stopkova, P., & Krajca, V. (2007). Can prefrontal theta cordance differentiate between depression recovery and dissimulation? *Neuro endocrinology Letters*, 28(4), 524-526. doi: NEL280407A04 [pii]
- Kotchoubey, B., Strehl, U., Holzapfel, S., Blankenhorn, V., Fröscher, W., & Birnbaumer, N. (1999). Negative potential shifts and the prediction of the outcome of neurofeedback therapy in epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 110, 683-686.

- Kotchoubey, B., Strehl, U., Uhlmann, C., Holzapfel, S., König, M., Froscher, W., . . . Birbaumer, N. (2001). Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy: a controlled outcome study. *Epilepsia*, 42(3), 406-416. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442161>
- Kouijzer, M. E., van Schie, H. T., de Moor, J. M., Gerrits, B. J., & Buitelaar, J. K. (2010). Neurofeedback treatment in autism. Preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4(3), 386-399. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2009.10.007>
- Kuntsi, J., & Stevenson, J. (2001). Psychological mechanisms in hyperactivity: II. The role of genetic factors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), 211-219. doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0021963001006710>
- Lahey, B. B., Schaughency, E. A., Hynd, G. W., Carlson, C. L., & Nieves, N. (1987). Attention deficit disorder with and without hyperactivity: comparison of behavioral characteristics of clinic-referred children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 26(5), 718-723. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-198709000-00017>
- Lambert, N. M., Sandoval, J., & Sassone, D. (1978). Prevalence of hyperactivity in elementary school children as a function of social system definers. *American Journal of Orthopsychiatry*, 48(3), 446-463. doi: DOI: 10.1111/j.1939-0025.1978.tb01334.x
- Langner, I., Garbe, E., Banaschewski, T., & Mikolajczyk, R. T. (2013). Twin and sibling studies using health insurance data: the example of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PLOS ONE*, 8(4), e62177. doi: 10.1371/journal.pone.0062177

- Lansbergen, M., Dongen, B., Buitelaar, J., & Slaats, W. (2011). ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of Neural Transmission*, 118(2), 275-284. doi: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00702-010-0524-2>
- Lansbergen, M. M., van Dongen-Boomsma, M., Buitelaar, J. K., & Slaats-Willemse, D. (2011). ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *Journal of Neural Transmission*, 118. doi: 10.1007/s00702-010-0524-2
- Larsson, H., Anckarsater, H., Råstam, M., Chang, Z., & Lichtenstein, P. (2012). Childhood attention-deficit hyperactivity disorder as an extreme of a continuous trait: a quantitative genetic study of 8,500 twin pairs. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 53(1), 73-80. Obtenido de: <http://europepmc.org/abstract/MED/21923806>
- Lazzaro, I., Gordon, E., Li, W., Lim, C. L., & Plahn, M. (1999). Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent ADHD. *International Journal of Psychophysiology*, 34. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00068-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00068-9)
- Lazzaro, I., Gordon, E., Li, W., Lim, C. L., Plahn, M., Whitmont, S., . . . Meares, R. (1999). Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *International Journal of Psychophysiology*, 34(2), 123-134. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00068-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00068-9)
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., . . . Meares, R. (1998). Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Electroencephalography*, 29(1), 37-42. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9472424>

- Leins, U., Goth, G., Hinterberger, T., Klinger, C., Rumpf, N., & Strehl, U. (2007). Neurofeedback for Children with ADHD: A Comparison of SCP and Theta/Beta Protocols. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32(2), 73-88. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-007-9031-0>
- Levesque, J., Beauregard, M., & Mensour, B. (2006). Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. [Randomized Controlled Trial.]. *Neuroscience Letters*, 394(3), 216-221. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2005.10.100>
- Levy, F., Hay, D. A., McStephen, M., Wood, C., & Waldman, I. (1997). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Category or a Continuum? Genetic Analysis of a Large-Scale Twin Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(6), 737-744. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00004583-199706000-00009>
- Linden, M., Habib T., & Radojevic V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorders and learning disabilities. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 21(1).
- Loo, S. K., Teale, P. D., & Reite, M. L. (1999). EEG Correlates of Methylphenidate Response among children with ADHD: A preliminary Report. *Biological Psychiatry*, 45. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00250-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00250-9)
- López, J., Vladimir, L., Rojas, D., & Carrasco, X. (2004). Effect of Psychostimulants on Distinct Attentional Parameters in Attentional Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Research*, 37. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602004000300010>

- Lourie, R. S. (1963). The Contributions of Child Psychiatry to the Pathogenesis of Hyperactivity in Children. *Clinical proceedings - Children's Hospital of the District of Columbia*, 19, 247-253.
- Lubar, J. F. (1997). Neocortical Dynamics Implications for Understanding the Role of Neurofeedback an Related Techniques for the Enhancement of Attention. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 22(2), 111-126. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1026276228832>
- Lubar, J. F., & Bahler, W. W. (1976). Behavioral management of epileptic seizures following EEG biofeedback training of the sensorimotor rhythm. *Biofeedback and Self-Regulation*, 1(1), 77-104. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/825150>
- Lubar, J. F., Bianchini, K. J., Calhoun, W. H., Lambert, E. W., Brody, Z. H., & Shabsin, H. S. (1985). Spectral analysis of EEG differences between children with and without learning disabilities. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of Learning Disabilities*, 18(7), 403-408. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4031640>
- Lubar, J. F., & Shouse, M. N. (1976). EEG and behavioral changes in a hyperkinetic child concurrent with training of the sensorimotor rhythm (SMR): a preliminary report. *Biofeedback and Self Regulation*, 1(3), 293-306. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/990355>
- Lubar, J. F., Swartwood, M. O., Swartwood, J. N., & O'Donnell, P. H. (1995). Evaluation of the Effectiveness of EEG Neurofeedback Training for ADHD in a Clinical Setting as measured by changes in T.O.V.A. Scores,Behavioral Ratings, and WISC-R Performance in T.O.V.A. Scores, Behavioral Ratings, and WISC-R Performance. *Applied Pychophysiology and Biofeedback*, 20(1).

- Luisada, P. V. (1969). REM deprivation and hyperactivity in children. *The Chicago Medical School quarterly*, 28(3), 97-108.
- Lutsyuk, N. V., Éismont, E. V., & Pavlenko, V. B. (2006). Modulation of Attention in Healthy Children Using a Course of EEG Feedback Sessions. *Neurophysiology*, 38(5/6), 458-465. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11062-006-0076-0>
- Manfred Dopfner, M., Breuer, D., Wille, N., Erhart M., Ravens-Sieberer, U., & BELLA study group. (2008). How often do children meet ICD-10/DSM-IV criteria of attention deficit-/hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder? Parent-based prevalence rates in a national sample – results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, [Suppl 1](17), 59-70. doi: 10.1007/s00787-008-1007-y
- Mann, C. A., Lubar, J. F., Zimmerman, A. W., Miller, C. A., & Muenchen, R. A. (1992). Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications. *Pediatric Neurology*, 8(1), 30-36. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1558573>
- Martin, N., Scourfield, J., & McGuffin, P. (2002). Observer effects and heritability of childhood attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. *The British Journal of Psychiatry*, 180, 260-265. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872519>
- Matsuura, M., Okubo, Y., Toru, M., Kojima, T., He, Y., Hou, Y., . . . Lee, C. K. (1993). A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: a WHO collaborative study in the Western Pacific Region. *Biological Psychiatry*, 34(1-2), 59-65. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8373939>

- Meisel, V., Servera, M., Garcia-Banda, G., Cardo, E., & Moreno, I. (2013). Neurofeedback and standard pharmacological intervention in ADHD: A randomized controlled trial with six-month follow-up. *Biological Psychology*, 94(1), 12-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.015>
- Mel'Nikov, S. A. (1954). Pathogenesis of hyperkinesis in children and their therapy with sleep. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 54(1), 22-25.
- Millichap, J. G. (2010). Methods of Management of ADHD *Attention deficit hyperactivity disorder handbook a physician's guide to ADHD* (2nd ed., pp. xvii, 182 p.). New York: Springer,.
- Miranda, C. A., & Soriano, F. M. (2010). Tratamientos Psicosociales Eficaces para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. *Informació Psicològica*, 100, 100-114.
- Monastra V. J., Monastra D.M., & George, S. (2002). The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27(4), 231-249. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021018700609>
- Monastra, V. J. (2005). Electroencephalographic biofeedback (neurotherapy) as a treatment for attention deficit hyperactivity disorder: rationale and empirical foundation. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14(1), 55-82. doi: 10.1016/j.chc.2004.07.004
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., . . . Fenger, T. N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology*, 13(3), 424-433. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10447303>

- Monastra, V. J., Lynn, S., Linden, M., Lubar, J. F., Gruzelier, J., & LaVaque, T. J. (2005). Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(2), 95-114. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16013783>
- Monderer, R. S., Harrison, D. M., & Haut, S. R. (2002). Neurofeedback and Epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 3, 214-218.
- Mulert, C., & Lemieux, L. (2010). *EEG-fMRI : physiological basis, technique, and applications*. Heidelberg: Springer.
- Nadder, T. S., Silberg, J. L., Eaves, L. J., Maes, H. H., & Meyer, J. M. (1998). Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behavior Genetics*, 28(2), 83-99. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9583234>
- Nazari, A. M., Querne, L., De Broca, A., & Berquin, P. (2011). Effectiveness of EEG Biofeedback as Compared with Methylphenidate in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Clinical Out-Come Study. *Neuroscience & Medicine*, 02(02), 78-86. doi: 10.4236/nm.2011.22012
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). The Physics-EEG Interface. In Author (Ed.), *Electric fields of the brain: the neurophysics of EEG* (2nd ed., pp. 611 p.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Orjales, V. I. (2007). El tratamiento cognitivo en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): revisión y nuevas aportaciones. *Annuary of Clinical and Health Psychology*, 3, 19-30.

- Ottensbacher, K. J., & Cooper, H. M. (1983). Drug treatment of hyperactivity in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 25(3), 358-366.
- Ozdemir, E., Karaman, M. G., Yurteri, N., & Erdogan, A. (2010). A case of suicide attempt with long-acting methylphenidate (Concerta). *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2(3), 103-105. doi: 10.1007/s12402-010-0026-y
- Panizzon, L. (1944). La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia). *Helvetica Chimica Acta*, 27, 1748-1756. doi: 10.1002/hlca.194402701222
- Pelham, W. E., & Fabiano, G. A. (2008). Evidence-Based Psychosocial Treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 37(1), 184-214. doi: 10.1080/15374410701818681
- Pelham, W. E., Greenslade, K. E., Vodka-Hamilton, M., Murphy, D. A., Greenstein, J. J., Gnagy, E. M., . . . Dahl, R. E. (1990). Relative efficacy of long-acting stimulants on children with attention deficit-hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. *Pediatrics*, 86(2), 226-237.
- Pelham, W. E., & Milich, R. (1984). Peer relations in children with hyperactivity/attention deficit disorder. *Journal of Learning Disabilities*, 17(9), 560-567.
- Pelham, W. E., Wheeler, T., & Chronis, A. (1998). Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child Psychology*, 27(2), 190-205. doi: 10.1207/s15374424jccp2702_6

- Peniston, E. G., & Kulkosky, P. J. (1989). Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 13(2), 271-279.
Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2524976>
- Pfiffner, L. J., Barkley, R. A., & Dupaul, G. J. (2006). Treatment of ADHD in School Settings. In R. A. Barkley (Ed.), *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment* (Third Edition ed., pp. 547-589). New York: The Guilford Press.
- Pilecki, B. C., Clegg, J. W., & McKay, D. (2011). The influence of corporate and political interests on models of illness in the evolution of the DSM. *European Psychiatry*, 26(3), 194-200. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.01.005
- Posner, M. I., & Peterson, S. E. (1990). Attention systems. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Rappley, M. D. (2005). Attention Deficit–Hyperactivity Disorder. *New England Journal of Medicine*, 352(2), 165-173. doi: doi:10.1056/NEJMcp032387
- Rasey, H., Lubar, J., McIntyre, A., Zoffuto, A., & Abbott, P. (1995). EEG Biofeedback for the Enhancement of Attentional Processing in Normal College Students. *Journal of Neurotherapy*, 1(3), 15-31. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v01n03_03
- Reilly, E. L. (2005). EEG Recording and Operation of the Apparatus. In E. d. S. Niedermeyer, Fernando Lopes (Ed.), *Electroencephalography*, 5th Edition (pp. 1277). Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkins.

- Rietveld, M. J., Hudziak, J. J., Bartels, M., van Beijsterveldt, C. E., & Boomsma, D. I. (2003). Heritability of attention problems in children: I. cross-sectional results from a study of twins, age 3-12 years. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetic*, 117B(1), 102-113. doi: 10.1002/ajmg.b.10024
- Ritsner, M. S., & Gottesman, I. I. (2009). Where Do We Stand in the Quest for Neuropsychiatric Biomarkers and Endophenotypes and What Next? In M. S. Ritsner (Ed.), *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes: Volume I*. (Vol. 1, pp. 7): Springer.
- Robbins, B. (2011). Open Letter to the DSM-5.
- Robbins, B., Higgins, M., Fisher, M., & Over, K. (2011). Conflicts of Interest in Research on Antipsychotic Treatment of Pediatric Bipolar Disorder, Temper Dysregulation Disorder, and Attenuated Psychotic Symptoms Syndrome: Exploring the Unholy Alliance Between Big Pharma and Psychiatry. *Journal of Psychological Issues in Organizational Culture*, 1(4). doi: DOI: 10.1002/jpoc.20039
- Rodríguez, H. P. (2005). Actualización en el Tratamiento del Niño Hiperactivo. *Canarias Pediátrica*, 29(2). Obtenido de: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2361084>
- Roman R., B. A., Reiner M., (2011). Enhancement of learning with EEG neurofeedback. *Neuroscience Letters*, 500(1), e49. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.212
- Ros, T., Moseley, M. J., Bloom, P. A., Benjamin, L., Parkinson, L. A., & Gruzelier, J. (2009). Optimizing microsurgical skills with EEG neurofeedback. *BMC Neuroscience*, 10, 87. doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2202-10-87>

- Ros, T., Munneke, M. A., Ruge, D., Gruzelier, J., & Rothwell, J. C. (2010). Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *European Journal of Neuroscience*, 31(4), 770-778. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x
- Rossiter, T., & La Vaque, T. J. (1995). A Comparison of EEG Biofeedback and Psychostimulants in Treating ADHD. *Journal of Neurotherapy*, 1(1), 48-59. doi: http://dx.doi.org/10.1300/J184v01n01_07
- Rush, B. (1835). *Medical Inquiries and Observations Upon the Diseases of the Mind* (Vol. 1). Philadelphia: Grigg and Elliot.
- Sandford, J. A., & Turner, A. (1994). Manual for the Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test V. Richmond, Braintrain. (Ed.)
- Sarma, P. S., & Falk, M. A. (1973). Drug treatment of hyperactivity in children. *IMJ. Illinois medical journal*, 144(2), 117-119.
- Satterfield, J. H., Schell, A. M., & Barks, R. W. (1987). Longitudinal study of AERPs in hyperactive and normal children: relationship to antisocial behavior. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 67(6), 531-536. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2445545>
- Saxby, E., & Peniston, E. G. (1995). Alpha-theta Brainwave Neurofeedback Training: An Effective Treatment for Male and Female Alcoholics with Depressive Symptoms. *Journal of Clinical Psychology*, 51(5).
- Schneider, F., Elbert, T., Heimann, H., Welker, A., Stetter, F., Mattes, R., . . . Mann, K. (1993). Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: alcohol dependency. *Biofeedback and Self Regulation*, 18(1), 23-32. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8448237>

- Scholander, T. (1982). [Amphetamine in the therapy of hyperactivity in children]. *Lakartidningen*, 79(50), 4759-4761.
- Seckl, J. R. (2001). Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1-2), 61-71. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738795>
- Seidman, L., Valera, E., & Makris, N. (2005). Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1263-1272. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.019
- Sherman, D. K., Iacono, W. G., & McGue, M. K. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36(6), 745-753. doi: 10.1097/00004583-199706000-00010
- Sieg, K. G., Gaffney, G. R., Preston, D. F., & Hellings, J. A. (1995). SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Nuclear Medicine*, 20(1), 55-60. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7895440>
- Silberg, J., Rutter, M., Meyer, J., Maes, H., Hewitt, J., Simonoff, E., . . . Eaves, L. (1996). Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. [Twin Study]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37(7), 803-816.
- Smith, H. F. (1986). The elephant on the fence: approaches to the psychotherapy of attention deficit disorder. *American Journal of Psychotherapy*, 40(2), 252-264.

- Sokhadze, T. M., Cannon, R. L., & Trudeau, D. L. (2008). EEG Biofeedback as a Treatment for Substance Use Disorders: Review, Rating of Efficacy, and Recommendations for Further Research. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 33(1), 1-28. doi: 10.1007/s10484-007-9047-5
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Doyle, R., Surman, C., Prince, J., . . . Faraone, S. (2005). A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(5), 456-463. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.043
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(11), 1432-1437. doi: 10.1097/00004583-200011000-00018
- Sterman, M. B., & Egner, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(1), 21-35. doi: 10.1007/s10484-006-9002-x
- Sterman, M. B., & Friar, L. (1972). Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 33(1), 89-95. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4113278>
- Sterman, M. B., Wyrwicka, W., & Roth, S. (1969). Electrophysiological correlates and neural substrates of alimentary behavior in the cat. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 157(2), 723-739. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5255637>

- Stevenson, J. (1992). Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behavior Genetics*, 22(3), 337-344. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1616463>
- Still, G. F. (1902). The Goulstonian lectures on some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*, 169(4104), 1163-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(01)74901-X
- Strehl, U., Kotchoubey, B., Trevorrow, T., & Birbaumer, N. (2005). Predictors of seizure reduction after self-regulation of slow cortical potentials as a treatment of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 6(2), 156-166. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.11.004
- Swartwood, J. N., Swartwood, M. O., Lubar, J. F., & Timmermann, D. L. (2003). EEG differences in ADHD-combined type during baseline and cognitive tasks. *Pediatric Neurology*, 28(3), 199-204. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00514-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00514-3)
- Tan, D. S., Nijholt, A., & SpringerLink (Online service). (2010). Brain-computer interfaces applying our minds to human-computer interaction (pp. xxiv, 277 p.). Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8> Obtenido de: <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8>
- Tan, G., Thornby, J., Hammond, D. C., Strehl, U., Canady, B., Arnemann, K., & Kaiser, D. A. (2009). Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. [Meta-Analysis]. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 173-179. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715180>
- Tansey, M. A. (1985). The response of a case of petit mal epilepsy to EEG sensorimotor rhythm biofeedback training. [Case Reports]. *International Journal of Psychophysiology*, 3(2), 81-84. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3935613>

- Tansey, M. A. (1986). A simple and a complex tic (Gilles de la Tourette's syndrome): their response to EEG sensorimotor rhythm biofeedback training. [Case Reports]. *International Journal of Psychophysiology*, 4(2), 91-97. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3460976>
- Tansey, M. A., & Bruner, R. L. (1983). EMG and EEG biofeedback training in the treatment of a 10-year-old hyperactive boy with a developmental reading disorder. *Biofeedback and Self-Regulation*, 8(1), 25-37. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6882815>
- Tatum, W. O. (2007). *Handbook of EEG interpretation* (First edition. ed.). New York: Demos Medical Publishing.
- The British Psychological Society. (2011). *Response to the American Psychiatric Association: DSM-5 Development* 48 Princess Road East, Leicester, LE1 7DR: Retrieved from <http://apps.bps.org.uk/publicationfiles/consultation-responses/DSM-5%202011%20-%20BPS%20response.pdf>.
- The MTA Cooperative Group. (1999). A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *General Psychiatry*, 56. Obtenido de: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?volume=56&page=1073>
- The MTA Cooperative Group. (2004). National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for ADHD. *Pediatrics*, 113(4), 754-761. Obtenido de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/113/4/754.abstract>

- Thompson L., Thompson M., & Reid, A. (2010). Neurofeedback Outcomes in Clients with Asperger's Syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(1), 63-81. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-009-9120-3>
- Thompson, M., & Thompson, L. (2003). The EEG: Frequencies & Normal & Abnormal Waveforms. In Author (Ed.), *The neurofeedback book* (pp. 23-31). Wheat Ridge, CO: Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback
- Thompson, T., Steffert, T., Ros, T., Leach, J., & Gruzelier, J. H. (2008). EEG applications for sport and performance. *Methods*, 45(4), 279-288. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2008.07.006>
- Tollefsbol, T. O. (2012). Epigenetics in human disease Author (Ed.) (pp. 617). doi:<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-388415-2.00001-9>
- Tomarken, A. J., Davidson, R. J., & Henriques, J. B. (1990). Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films. *Journal of Personality and Aocial Psychology*, 59(4), 791-801. Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2254854>
- Trudeau, D. (2005a). Applicability of brain wave biofeedback to substance use disorder in adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14(1), 125-136. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2004.07.006>
- Trudeau, D. (2005b). EEG Biofeedback for Addictive Disorders—The State of the Art in 2004. *Journal of Adult Development*, 12(2-3), 139-146. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10804-005-7030-z>

- Tsai, A. C., Rosenlicht, N. Z., Jureidini, J. N., Parry, P. I., Spielmans, G. I., & Healy, D. (2011). Aripiprazole in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder: A Critical Review of the Evidence and Its Dissemination into the Scientific Literature. *PLoS Medicine*, 8(5). doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000434>
- Ullmann, R. K., & Sleator, E. K. (1985). Attention deficit disorder children with or without hyperactivity. Which behaviors are helped by stimulants? *Clinical Pediatrics*, 24(10), 547-551. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/000992288502401001>
- Van den Bergh, B. R., & Marcoen, A. (2004). High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms. *Child Development*, 75(4), 1085 – 1097. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x>
- Vernon, D., Egner, T., Cooper, N., Compton, T., Neilands, C., Sheri, A., & Gruzelier, J. (2003). The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 47(1), 75-85. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00091-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00091-0)
- Waldman, I. D. (2005). Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. [Comparative Study]. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1347-1356. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.002>
- Walker, J. E. (2009). Using QEEG-Guided Neurofeedback for Epilepsy Versus Standardized Protocols: Enhanced Effectiveness? *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(1), 29-30. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-009-9123-0>

- Walker, J. E., & Kozlowski, G. P. (2005). Neurofeedback treatment of epilepsy. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14(1), 163-176i. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2004.07.009>
- Walker, J. L., Lahey, B. B., Hynd, G. W., & Frame, C. L. (1987). Comparison of specific patterns of antisocial behavior in children with conduct disorder with or without coexisting hyperactivity. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 55(6), 910-913. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006X.55.6.910>
- Weber, E., Koberl, A., Frank, S., & Doppelmayr, M. (2010). Predicting Successful Learning of SMR Neurofeedback in Healthy Participants: Methodological Considerations. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(1), 37-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10484-010-9142-x>
- Wermter, A. K., Laucht, M., Schimmelmann, B. G., Banaschewski, T., Sonuga-Barke, E. J., Rietschel, M., & Becker, K. (2010). From nature versus nurture, via nature and nurture, to gene \times environment interaction in mental disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 199-210. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00787-009-0082-z>
- Willcutt, E. G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-012-0135-8>
- World Medical Association. (2008, October 2000). *WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINK. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Paper presented at the The 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea.

- Xiong, Z., Shi, S., & Xu, H. (2005). A Controlled Study of the Effectiveness of EEG Biofeedback Training on Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 25(3), 368-370. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02828171>
- Zhu, M., & Zhao, S. (2007). Candidate gene identification approach: progress and challenges. [Review]. *International Journal of Biological Sciences*, 3(7), 420-427. Obtenido de: <http://www.ijbs.com/v03p0420.htm>